GHEORGHE GLUHOVSCHI

ACTUALITĂȚI ÎN MEDICINA INTERNĂ

MONICA ACALOVSCHI
VASILE ANDREICA
RADU BADEA
HORAȚIU D. BOLOȘIU
IOAN BRANEA
DAN COLIȚĂ
RADU CRISTODORESCU
DANA DABELEA
DORU DEJICA
ȘT. I. DRĂGULESCU
DOINA DRUGĂRIN
CONSTANTIN LUCA
MIHAI MANASIA
STĂNICĂ NICOARĂ
OLIVIU PASCU
LIGIA PETRICA
LIVIU POP
IOAN POPA
PAUL J. PORR
IOAN SABOU
ADALBERT SCHILLER
CAROL STANCIU
RADU STRĂIN
CAIUS STREIAN
MEDA STREIAN
VIOREL ȘERBAN
VIRGINIA TRANDAFIRESCU
NICOLAE URSEA

HELICON

Conf. dr. **GLUHOVSCHI GHEORGHE** Clinica de Nefrologie, UMF Timişoara ● Conf. Dr. **MONICA ACALOVSCHI** Clinica III-a Medicală, UMF, Cluj-Napoca ● Şef lucrări Dr. **VASILE ANDREICA** Clinica III-a Medicală, UMF, Cluj-Napoca ● Asist. Univ. Dr. **RADU BADEA** Cat. Radiologie şi Imagistică Medicală Clinica III-a Medicală, UMF Cluj-Napoca ● Prof. Dr. **HORAŢIU D. BOLOŞIU** Clinica II-a Medicală, UMF Cluj-Napoca ● Prof. Dr. **IOAN BRANEA** Clinica de Recuperare Boli Cardiovasculare, UMF Timişoara ● Prof. Dr. **DAN COLIŢĂ** Clinica Hematologie, Spitalul Clinic Fundeni, UMF Bucureşti ● Prof. Dr. **RADU CRISTODORESCU** Clinica Ascar, UMF Timişoara ● Dr. **DANA DABELEA** Clinica III-a Medicală, Nutriţie şi Boli Metabolice, UMF, Timişoara ● Prof. Dr. **D. DEJICA** Clinica III-a Medicală, UMF, Cluj-Napoca ● Prof. Dr. **Şt. I. DRĂGULESCU** Clinica de Cardiologie, Rector, UMF, Timişoara ● Conf. Dr. **DOINA DRUGĂRIN** Catedra de Fiziologie, UMF Timişoara ● Prof. Dr. **CONSTANTIN LUCA** Clinica de Cardiologie, UMF, Timişoara ● Prof. Dr. **MIHAI MANASIA** Clinica de Nefrologie, UMF Cluj-Napoca ● Dr. **STĂNICĂ NICOARĂ** Clinica Hematologie, Spitalul Clinic Fundeni, UMF Bucureşti ● Prof. Dr. **OLIVIU PASCU** Clinica III-a Medicală, Rector UMF, Cluj-Napoca ● Asist. Univ. Dr. **LIGIA PETRICA** Clinica de Nefrologie UMF Timişoara ● Asist. Univ. Dr. **LIVIU POP** Clinica II-a Pediatrie, UMF Timişoara ● Prof. Dr. **IOAN POPA** Clinica II-a Pediatrie, UMF Timişoara ● Dr. **PAUL J. PORR** Instit. de Sănătate Publică şi Cercetări Medicale, Clinica III-a Medicală, Cluj-Napoca ● Prof. Dr. **IOAN SABOU** Clinica I-a Pediatrie, UMF Timişoara ● Asist. Univ. Dr. **ADALBERT SCHILLER** Clinica de Nefrologie, UMF Timişoara ● Prof. Dr. **CAROL STANCIU** Clinica II-a Gastroenterologie, Rector, UMF Iaşi ● Conf. Dr. **RADU STRĂIN** Clinica de Gastroenterologieşi Hepatologie, UMF Timişoara ● Prof. Dr. **CAIUS STREIAN** Clinica de Cardiologie, UMF Timişoara ● Dr. **MEDA STREIAN** Clinica de Cardiologie, UMF Timişoara ● Conf. Dr. **VIOREL ŞERBAN** Clinica III-a Medicală, Nutriţie şi Boli Metabolice, UMF, Timişoara ● Şef Lucr. Dr. **VIRGINIA TRANDAFIRESCU**Clinica de Nefrologie, UMF Timişoara ● Prof. Dr. Doc. **NICOLAE URSEA** Clinica Medicală, Spitalul „Carol Davila", UMF Bucureşti

ISBN 973-9133-60-6

ACTUALITĂȚI ÎN MEDICINA INTERNĂ

Coordonator
Gheorghe Gluhovschi



INTRODUCERE

Procesele științifice la acest sfîrșit de secol, prin viteza cu care se desfășoară și rapida aplicare practică au implicații atît asupra activității profesionale, cît și a vieții cotidiene a miliarde de oameni. Este o sarcină deosebită și dificilă a omenirii să se adapteze acestei situații, dat fiind faptul că uneori viteza lor de desfășurare depășește puterea noastră de acomodare și de preluare a acestei revoluții tehnico-științifice. La baza ei stă o adevărată explozie informațională căreia numai progresele tehnice îi mai permit controlul.

Medicina internă, prin vastitatea ei, s-a separat în diverse ramuri pentru a putea cuprinde în condiții optime cantitatea de informații, tehnici de explorare și procedee de tratament moderne. Cu toate acestea medicul internist, indiferent de specialitatea sa trebuie să cunoască în mod sintetic și alte domenii, întrucît se confruntă cu ele în activitatea sa practică cotidiană.

Pentru acest motiv se impune ca specialiștii din domenii diferite ale medicinii interne să-și informeze colegii asupra cunoștințelor recente, cele mai moderne, bazate pe ultimele descoperiri.

Nu trebuie să uităm că un tînăr absolvent al unei facultăți de medicină este deja un produs care nu mai cuprinde cele mai noi descoperiri, întrucît se apreciază că la circa șapte ani cunoștințele într-un domeniu se dublează. Întocmai ca un avion nou care iese din fabrică, în timp ce un alt model al viitorului se află pe masa de proiectare, medicul răspunzător moral de viața unor oameni, trebuie să se perfecționeze în permanență, pentru că altfel devine un „model" depășit, utilizat limitat și poate chiar un adevărat pericol pentru semenii săi cărora nu va ști să le pună la dispoziție cele mai noi descoperiri ale profesiei.

Ideea de a scrie un tratat de actualităţi în medicina internă a plecat şi de la faptul că în ţara noastră posibilităţile de informare ale lumii medicale sînt încă restrînse prin numărul redus de publicaţii existente.

Am apelat la un număr mare de specialişti pentru a cuprinde cît mai multe ramuri ale medicinii interne. Sperăm ca pe viitor să ne bucurăm şi de concursul altor specialişti de mare valoare care să-şi aducă contribuţia printr-un asemenea mod de comunicare a actualităţilor în medicină.

GHEORGHE GLUHOVSCHI

NEFROLOGIE

MECANISME IMUNE ÎN NEFROPATIILE GLOMERULARE

Conf. dr. GHEORGHE GLUHOVSCHI
Clinica de Nefrologie. Universitatea de Medicină şi Farmacie Timişoara.

Marea majoritate a nefropatiilor glomerulare prezintă o patogenie imună care implică mecanisme complexe atît ale imunităţii celulare cît şi umorale.

Cu toate că s-au acumulat numeroase date privind implicarea mecanismelor imune în nefropatiile glomerulare umane persistă încă multe necunoscute. Terapia nefropatiilor glomerulare, cu toate că încearcă să interfereze unele mecanisme patogenice imune realizeaza rezultate destul de modeste.

Pentru aceste motive se impune o trecere în revistă a cunoştinţelor actuale privind patogenia acestor nefropatii, dat fiind numărul mare de studii din literatura de specialitate care li se adresează, ca şi progresele rapide din acest domeniu.

Mecanismele imunităţii umorale participă, în principal, prin intermediul complexelor imune (CI), respectiv prin depunerea complexelor imune circulante (CIC) la nivelul rinichiului; CI s-ar forma şi prin unirea anticorpilor circulanţi cu antigene fixate sau „plantate" la nivelul rinichiului, respectiv formate in situ.

Un alt tip de nefropatii este mediat prin intermediul anticorpilor anti-MB.

Se desprind astfel două mecanisme principale în medierea leziunilor glomerulare care implică mecanisme umorale:

I. Anticorpi care recţionează cu antigene fixate tisular.

II. Anticorpi care reacţionează cu antigene solubile pentru a forma complexe imune. Aceste antigene pot fi endogene sau exogene (Wilson C.).

I. Există mai multe modalităţi prin care anticorpii reacţionează direct cu antigene fixate celular:

a) Anticorpi care reacţionează cu antigene renale native:

– antigene de la nivelul MB şi antigene de la nivelul matricei extracelulare.

– anticorpi care reacţionează cu antigene de la suprafaţa celulară ca şi cu alte antigene glomerulare.

b) Anticorpi care reacţionează cu antigene captate sau „plantate" în rinichi (Wilson C.).

II. Antigenele solubile acţionează cu anticorpi prezenţi în circulaţie formînd CIC. Acestea se pot depune la nivelul glomerulilor, antrenează mecanismele imunităţii celulare, prezenţa complexelor imune şi prezenţa a numeroşi mediatori ai proceselor inflamatorii. Dintre acestea un rol deosebit de important revine:

– sistemului complementar;

– polimorfonuclearelor;
– monocitelor;
– limfocitelor T şi B;
– sistemului coagulării sîngelui;
– prostaglandinelor şi leucotrienelor;
– radicalilor liberi de oxigen.

În acelaşi timp un rol important revine celulelor proprii ale glomerulului care participă la procesul inflamator:
– celule endoteliale;
– celule epiteliale;
– celule mezangiale.

În unele nefropatii a fost evidenţiată alături de participarea mecanismelor imune şi implicarea unor factori genetici. Studiile de imunogenetică din nefropatii au evidenţiat o relaţie între unele tipuri de GN şi antigenele HLA, in special din locusurile DR.

COMPLEXELE IMUNE ÎN NEFROPATIILE GLOMERULARE

CI sint incriminate în producerea unui număr mare de nefropatii glomerulare. Întrucît organismul vine în contact permanent cu numeroşi antigeni din mediu, el va produce faţă de aceştia anticorpi. Antigenele solubile prezente în circulaţie se vor uni cu anticorpi formînd complexe imune circulante (CIC). Acestea fixează şi alţi factori circulanţi de natură proteică, în principal ai sistemului complementar.

CIC sînt supuse unui proces de clearance de către sistemul monocitar-fagocitar. Atunci cînd capacitatea acestui sistem este depăşită, CIC se depun în diverse organe la nivelul structurilor vasculare. Rinichiul este un organ dotat cu o foarte vastă reţea vasculară, fapt care face ca acesta să fie unul din principalele organe unde se depun CIC.

CI se pot forma la nivelul diverselor organe, inclusiv la nivelul rinichiului, prin unirea anticorpilor circulanţi cu antigene ajunse şi fixate, respectiv „plantate" în structurile glomerulare pentru care acestea manifestă o mare afinitate. Se formează astfel CI „in situ".

Anticorpii pot să se fixeze pe mai multe situsuri antigenice la nivelul unui antigen. După Wilson ar exista mai multe mecanisme în relaţie cu anticorpii în producerea leziunilor imune glomerulare:

– Anticorpi care reacţionează cu antigenele ducînd la formarea de depozite imune cu capacitate inflamatoare prin fixarea directă a anticorpilor de antigene structurale glomerulare.

– Anticorpi reactivi cu antigene circulante sau situate in depozite glomerulare: exogene de tip variat sau endogene (antigene nucleare, tireoglobulină, antigene tumorale) cu care realizează un echilibru dinamic, formînd CI ce vor determina boala prin CI.

– Anticorpi care produc prin reacția lor leziuni selective față de celulele glomerulare: anticorpi reactivi cu alte celule sau cu antigene celulare asociate.

CIC se fixează la nivelul rinichiului, în relație cu factori hemodinamici în raport cu fluxul sanguin bogat, respectiv cu presiunea hidrostatică, permeabilitatea capilarelor glomerulare și cu ultrafiltrarea capilară. Un rol revine aminelor vasoactive produse de către bazofile, mastocite și plachete care cresc permeabilitatea capilară.

Totodată intervin și factori care țin de afinitatea diferită a anticorpilor, respectiv a CI, independentă de structura lor, de a se fixa la nivelul structurilor renale.

Modificările structurale renale joacă și ele un rol important în fixarea CI. Totodată CI acumulate suferă modificări continui interacționînd cu antigene, anticorpi ca și cu CIC prezente în circulație, determinînd un rearanjament al lor.

Un alt factor important care intervine este reprezentat de către clearance-ul celulelor mezangiale care îndepărtează aceste complexe, capacitate care poate fi uneori depășită.

Mărimea CIC formate depinde de greutatea moleculară a antigenului cît și de tipul de anticorp, respectiv aviditatea sa și capacitatea de a forma o rețea. S-a constatat că CIC care conțin anticorpi cu afinitate mare sînt depozitate în regiunea mezangială, în timp ce CIC cu afinitate moderată sînt depuse la nivelul pereților capilari. În relație cu mărimea CIC s-a evidențiat că CIC mari, în special cele care conțin IgM și IgA, tind să se localizeze mezangial; cele intermediare, ce conțin antigene mari, la nivelul mezangiului sau subendotelial, iar cele cu greutate moleculară mică pot traversa MB depunîndu-se subepitelial.

Încărcătura lor electrostatică este deosebit de importantă, dat fiind încărcătura negativă a peretului capilar (Burkholder). Antigene ca și CIC încărcate pozitiv sînt depozitate de-a lungul MB capilare la nivelul unor locusuri negative. Proteinele anionice și neutre sînt depozitate preponderent la nivelul matricei mezangiale.

CI sînt îndepărtate din organism de către sistemul mononuclear-fagocitar. CIC mari sînt îndepărtate frecvent de către ficat. CIC cu exces de antigen, care sînt complexe mici, sînt îndepărtate lent din circulație și au o capacitate inflamatoare redusă. CIC medii cu un exces ușor de antigen pot sta în circulație o perioadă mai mare de timp și pot activa sistemul complementar. Ele au un caracter imunopatogen.

S-a observat că și rinichiul posedă un sistem de clearance al CI definit ca și sistemul endotelio-mezangial (Mannik și Striker). CIC pot fi transportate din regiunea subendotelială în regiunea matricei mezangiale, iar de aici către regiunea juxtaglomerulară sau în lumenul capilar.

CI pot fi îndepărtate prin fagocitoză de către polimorfonucleare, monocite și celule mezangiale sau solubilizate de către complement. Atunci cînd sistemul de clearance al rinichiului este saturat prin exces de antigen sau de CIC, sau cînd există o disfuncție a acestuia, se poate dezvolta un proces inflamator glomerular care va determina o GN.

Disfuncția sistemului mononuclear-fagocitar poate duce la depunerea de CI nocive, puțin solubile (Cameron).

Afectarea funcțională hepatică, organ în care se realizează clearance-ul IgA, poate conduce la depunerea de CI care conțin IgA în glomerul. Relația cu funcția sistemului mononuclear-fagocitar al splinei a fost observată în unele GN.

Un rol important revine factorilor genetici. Astfel, s-a demonstrat că atît răspunsul organismului prin intermediul anticorpilor, respectiv afinitatea lor ca și

mărimea CIC, sînt determinate genetic. S-a demonstrat la unii bolnavi o relaţie între GN şi antigenele HLA, respectiv antigenele DR.

Sistemul monocitar-fagocitar blocat poate suferi un proces de reversibilitate. Plasmafereza ar putea juca un rol în acest proces.

Prezenţa CI la nivelul glomerulilor poate determina un proces inflamator în care intervine sistemul complementar, sistemul coagulării, sistemul prostaglandinelor şi un mare număr de celule: limfocite T, limfocite B, celule K, polimorfonucleare, monocite, plachete etc.

De menţionat că nu toate CIC evidenţiate în circulaţie se vor depune şi la nivelul rinichiului. Determinarea lor într-un titru crescut pune totuşi în discuţie posibilitatea depozitării renale cu o eventuală acţiune patogenică la acest nivel. În acelaşi timp, nu toate CIC sînt nefritogene. De o mare acurateţe sînt tehnicile de imunofluorescenţă tisulară care le pot identifica în ţesuturi, respectiv la nivelul rinichiului.

Anticorpii pot fi identificaţi ca şi antigenele, de altfel, prin tehnici de eluţie la nivelul rinichilor.

Sistemele de antigene şi anticorpi identificate în GN suspectate a fi de natură imună, sînt reprezentate de către antigene exogene (bacteriene, virale, parazitare, fungi, medicamente, antigene alimentare) sau endogene (nucleare sau alţi constituenţi celulari).

ANTICORPI ANTI-MB GLOMERULARĂ

MB glomerulară are o structură complexă în compoziţia căreia intră mai multe proteine, dintre care cele mai importante sînt colagenul IV şi V. Alături de acestea se mai pot evidenţia şi alte proteine ca şi laminina, nidogenul sau entactina şi proteoglicanii de tipul sulfatului de heparan. Faţă de aceste structuri ale MB se pot forma anticorpi, în special faţă de lanţul III alfa, respectiv faţă de porţiunea necolagenă a acestuia.

Anticorpii anti-MB pot acţiona asupra MB glomerulare determinind o GN. Se pot forma anticorpi care reacţionează şi cu MB tubulară, ca şi anticorpi care reacţionează cu MB pulmonară.

S-a constatat asocierea GN mediată prin anticorpi anti-MB cu antigenele HLA-DR 2 ca şi cu antigenele HLA-B7. Anticorpii anti-MB glomerulară pot fi puşi în evidenţă în circulaţie sau la nivelul glomerulilor prin tehnici de imunofluorescenţă care evidenţiază depozite lineare de-a lungul MB glomerulare. Uneori se pot evidenţia depozite lineare de-a lungul MB tubulare.

S-au evidenţiat atît la om cît şi experimental la animale mai multe tipuri de nefropatii glomerulare mediate prin anticorpi anti-MB glomerulară. Astfel, studiile experimentale au evidenţiat:

– nefrita Masugi prin administrarea de anticorpi heterologi faţă de MB glomerulară. Serul heterolog cu anticorpi anti-rinichi este definit ca şi ser nefrotoxic. Acţiunea nefritigenă este îndepărtată faţă de glomerul şi în special faţă de MB.

Încă în prima etapă a fazei heterologe se constată o activare a complementului ca şi o infiltraţie cu polimorfonucleare. Totuşi, nu toţi anticorpii anti-MB sînt dependenţi în acţiunea lor de sistemul complementar şi de polimorfonucleare.

În cea de a doua fază, ce survine în zilele 7–10 după administrare de anticorpi prin intermediul serului nefrotoxic, receptorul produce anticorpi reactivi cu imunoglobulinele străine care sînt de data aceasta legate de MB. În această fază apare proteinuria şi leziunile morfopatologice caracteristice. În medierea leziunilor intervin şi polimorfonuclearele.

Cea de a doua fază, respectiv cea autoloagă ar reprezenta un prototip al nefritei prin antigen plantat.

– *Nefrita Steblay* care reprezintă o nefrită autoimună severă realizată la oaie prin administrarea de MB heteroloagă (MB de la om) cu adjuvant Freud.

– *Nefrita Heymann* prin administrarea la şobolan a antigenului marginii în perie.

La om cele mai cunoscute nefropatii mediate prin anticorpi anti-MB glomerulară sînt reprezentate de către *sindromul Goodpasture* şi de *unele glomerulonefrite rapid progresive.*

Anticorpii anti-MB pot fi eluaţi de la nivelul rinichilor bolnavilor cu sindrom Goodpasture şi pot fi transferaţi la primate. S-a constatat reproducerea bolii la om pe rinichiul transplantat.

Anticorpii care reacţionează cu MB alveolară în sindromul Goodpasture pot determina hemoragii pulmonare care se manifestă, de obicei prin hemoptizii minore. Uneori leziunea pulmonară poate fi mai exprimată ca şi cea renală (Tobler şi colab.). Marea majoritate a bolnavilor prezintă şi anticorpi reactivi cu MB tubulară. Ei pot fi prezenţi şi la bolnavi cu nefrite tubulo-interstiţiale primitive în absenţa anticorpilor anti-MB glomerulară. De asemenea, s-au evidenţiat anticorpi anti-MB tubulară în nefrite tubulointerstiţiale asociate cu alte forme de GN (Wilson).

Anticorpii faţă de MB pot reacţiona şi faţă de plexurile coroide ca şi faţă de membranele bazale intestinale. Recent au fost evidenţiaţi anticorpi anti-MB glomerulară şi la pacienţi expuşi la hidrocarburi, dar se consideră de către Wilson că aceştia ar avea mai mult un efect precipitant decît cauzativ.

Întrucît anticorpii anti-MB au un rol de autoanticorpi, aspectele patogenice privind mecanismele autoimune vor fi discutate mai jos în cadrul autoimunităţii din GN.

REACŢII ANTIGENICE FAŢĂ DE ANTIGENELE DE LA NIVELUL SUPRAFEŢEI CELULELOR RENALE

Acţiunea nefritigenă a anticorpilor se poate îndrepta faţă de antigenele de suprafaţă ale celulelor renale, respectiv faţă de una din celulele endoteliale, epiteliale sau mezangiale.

Studiile experimentale au evidenţiat la nivelul celulelor endoteliale, a monocitelor din mezangiu şi la nivelul celulelor epiteliale tubulare, proprietăţi care le

permit a funcţiona ca şi celule care prezintă antigene.

Au fost demonstraţi:

– anticorpi circulanţi antimezangiali chiar în absenţa bolii renale. Ei au fost identificaţi în eluatul renal la pacienţii cu nefropatie de tip IgA;

– anticorpi faţă de celulele endoteliale în LED şi în nefropatia cu depozite de IgA;

– experimental s-au evidenţiat anticorpi faţă de marginea în perie a celulelor tubulare în nefrita Heymann (Wilson).

Alţi anticorpi faţă de antigene diferite de MB clasică au fost evidenţiaţi în diverse boli:

– anticorpi anti-laminină în preeclampsie;

– în GN poststreptococică se evidenţiază anticorpi faţă de laminină, tipul IV de colagen, proteoglicanul heparansulfat.

Reacţii imune faţă de alte antigene glomerulare:

– anticorpi faţă de proteina Tamm-Horsfal.

Reacţii imune faţă de antigene captate la nivelul glomerulilor:

– proteinele cationice streptococice;

– alţi produşi infecţioşi;

– DNA;

– materiale cationice provenite din plachete şi leucocite. Acestea pot dezvolta o reacţie nefritigenă la nivelul glomerulilor (WILSON).

Nefropatii tubulointerstiţiale mediate prin intermediul complexelor imune. În LED au fost evidenţiate leziuni interstiţiale în care sînt evidenţiate imunoglobuline, complement şi antigene nucleare asemănătoare celor din glomeruli (Wilson).

SISTEMUL COMPLEMENTAR

Medierea leziunilor renale din cadrul proceselor imune se realizează printr-o multitudine de mediatori. Sistemului complementar îi revine un rol deosebit de important, fapt demonstrat de observaţii numeroase clinice şi experimentale.

În producerea leziunilor glomerulare, sistemul complementar ar interveni prin intermediul proprietăţilor proinflamatorii reprezentate de chemotactismul leucocitar şi aderenţa imună, eliberarea de mediatori ai inflamaţiei din leucocite şi mastocite sau realizînd leziunea tisulară în mod direct.

Proprietăţile imunoregulatorii ale sistemului complementar ar avea la bază modularea răspunsului imun celular şi umoral, modificarea reţelei complexelor imune şi uneori chiar disoluţia lor, transportul şi clearance-ul C1, complementul legîndu-se de laminină şi fibronectină (Cybulsky A. şi colab.). El ar interveni şi în modularea producerii de limfokine (Couser şi colab.).

Sistemul complementar este constituit dintr-un număr mare de proteine care în cursul activării sale secvenţiale desfăşoară o serie de acţiuni cu rol important în procesul inflamator: mobilizarea leucocitelor prin factorii C5 şi complexul C3,C6,C7,

factori cu acţiune chemotactică importantă, eliberarea de mediatori de tipul kininei prin intermediul lui C3b ca de altfel şi a histaminei, a enzimelor din polimorfonucleare prin factorul C3a, asigură imunoaderenţa prin C3b monomeric care se leagă la suprafaţa celulară şi asigură o reactivitate pentru receptorii C3b la nivelul limfocitelor, neutrofilelor, monocitelor şi macrofagelor. Sistemul complementar modifică permeabilitatea vasculară prin factori anafilactici, iar prin complexul de atac al membranei duce la liza celulelor afectate. C4b poate neutraliza infectivitatea unor virusuri (Burkholder F.M.).

Anticorpii vor determina infiltrarea celulară glomerulară pe calea activării receptorilor pentru complement situaţi pe porţiunea Fc a imunoglobulinelor.

De altfel, activarea complementului în circulaţie de către CI poate să influenţeze fundamental atît proprietăţile cît şi rolul potenţial al CI.

Studiile asupra celulelor glomerulare au relevat in vitro lezarea de către sistemul complementar a celulelor epiteliale ca şi a celulelor mezangiale (Cybulsky A.V. şi colab.).

Sistemul complementar poate fi activat pe cale clasică, respectiv prin iniţierea activării la nivelul lui Clq în principal prin intermediul CIC sau prin CI formate in situ sau pe cale alternă. Activarea pe cale alternă se poate efectua de către numeroase substanţe, de la agregate de imunoglobuline la polizaharide bacteriene, particule virale în relaţie cu anticorpii corespunzători, substanţe lipozaharidice de tipul insulinei şi zymozanului.

S-a demonstrat că activarea sistemului complementar poate avea loc şi după eliminarea stimulului iniţial. Proteinele căii terminale a complementului C5b9 se pot ataşa independent la nivelul celulelor în imediata vecinătate a structurilor lezate. Ţesuturile alterate de către procesul inflamator secundar unei infecţii sau altor cauze, pot funcţiona ca şi antigene ce pot activa sistemul complementar. Prin aceasta procesul distructiv tisular se poate perpetua.

Celulele pot fi activate de către complexul de atac al membranei cu producere de prostaglandine, interleukină 1 şi 6 şi radicali de oxigen. Acest fenomen a fost observat şi la nivelul celulelor mezangiale. Complementul ar perturba echilibrul dintre sinteza şi degradarea matricei. Ca urmare se realizează o progresie a fenomenelor inflamatorii (Hansch G.M.).

În cursul nefropatiilor glomerulare se constată diminuarea factorilor sistemului complementar sau a acţiunii sale litice globale ca urmare a consumului elementelor constituente în cadrul procesului inflamator. Determinarea factorilor sistemului complementar şi în special a lui C3, ca şi determinarea activităţii sistemului complementar în totalitate, de regulă prin liza CH_{50} a hematiilor de berbec, este utilizată curent în practica clinică pentru evaluarea proceselor imune care au loc în nefropatiile glomerulare.

Uneori însă se produc modificări ale sistemului complementar ce afectează sinteza proteinelor componente, fapt ce poate duce la hipocomplementemie, sau din contră, la un fenomen reactiv prin care consumul este compensat de către sinteză, motiv pentru care determinările de mai sus pot să nu releve participarea componentelor sistemului complementar în procesul inflamator imun.

Aceasta face să se acorde o atenţie sporită produşilor de scindare ai unor factori complementari ce apar în cursul activării complementare în cadrul proceselor inflamatorii imune de la nivelul glomerulului. Astfel se determină produşii de scin-

dare ai lui C3(C3c şi C3d) şi ai factorului B (Ba) care ne indică activarea sistemului complementar.

Imunofluorescenţa aduce date foarte exacte asupra afectuării glomerulare în cadrul procesului imun prin intermediul sistemului complementar, evidenţiind la nivelul depozitelor imune prezenţa unor factori care compun acest sistem. Unii dintre aceştia ar fi sintetizaţi chiar la nivelul rinichiului. Feucht a evidenţiat în rinichiul normal prezenţa ARN mesager al fracţiei C4 ceea ce ar pleda pentru faptul că genele factorului C4 sînt transcrise la nivelul rinichiului normal şi pentru un posibil rol direct al acestei fracţii în producerea leziunilor renale din unele nefropatii (Feucht).

În ultimul timp se acordă o atenţie deosebită evidenţierii prin tehnici de imunofluorescenţă a complexului de atac al membranei, prezenţa acestuia pledînd pentru o activare completă a sistemului complementar cu posibilităţi de liză tisulară.

Utilizînd tehnici cu peroxidază Doi T. şi colab. au identificat în unele nefropatii glomerulare cronice, ca de exemplu SN cu leziuni minime şi alte nefropatii, prezenţa în mezangiu numai a depozitelor de C3d, fapt ce ar pleda pentru persistenţa acestora după ce C3 a fost supus metabolizării. Produşii de scindare ai lui C3 ar fi martori fideli ai proceselor imune care se petrec în glomeruli (Doi T. şi colab).

Activitatea sistemului complementar se află într-o modulare continuă prin intermediul unor proteine reglatoare sau de control. Una dintre cele mai importante este convertaza C3 a căii alterne (C3bBb). Afectarea acestor proteine poate duce la modificări importante ale sistemului complementar.

Astfel s-a observat în GN membrano-proliferativă formarea de anticorpi îndreptaţi împotriva convertazei C3 a căii alterne. Aceşti anticorpi au fost definiţi ca şi C3 nefritic factor, fiind întîlniţi în special în tipul II de boală. Prezenţa acestui factor C3 nefritic se încadrează în procesele autoimune care au loc în organism.

Se va realiza o dezechilibrare a reglării normale a căii alterne prin intermediul lui B1H fapt care va duce la diminuarea concentraţiilor plasmatice ale lui C3 şi B. Ca urmare se va instala o hipocomplementemie persistentă.

Un rol în procesele autoimune ce afectează sistemul complementar pare să revină factorului C4 nefritic. Acest factor stabilizează C3 convertaza C4b2a a căii clasice, motiv pentru care a fost definită ca şi factorul nefritic al căii clasice. El a fost semnalat în GNA postinfecţioasă, LED şi GNMP de tip I (West C.D. şi colab., Tanuma Y. şi colab.).

Recent a fost descris un factor nefritic al căii terminale a complementului (NFt). Acesta stabilizează convertaza C3/C5 a căii alterne. El este definit ca şi P, C3b2Bb. Ca urmare sînt activate componentele terminale care formează C5b-9 (complexul de atac al membranei). El a fost întîlnit în GNMP de tipul I ca şi în cea de tipul III.

Recent s-a constatat o diminuare accelerată a legării complexului C4b2a de către celule, datorită serului pacienţilor cu GN membranoproliferativă şi GN post-streptococică.

De altfel studiile lui Wyatt şi colab. au demonstrat în GNA perturbări ale lui B1H şi ale factorului inactivator a lui C3bC4b.

Tanuma şi colab. semnalează o descompunere accelerată a lui C4b2a şi o diminuare a concentraţiei C3 în primele zile de debut ale GNA. Studiile imuno-histologice au dovedit absenţa lui C4 în depozitele glomerulare pe biopsiile efectuate timpuriu, indicînd perturbările lui C4b2a (Wyatt şi colab.). În acelaşi timp bolnavii

cu CI crescute în ser vor prezenta o diminuare a clearance-ului acestora în ser, respectiv a mecanismelor îndepărtării CI, acestea depinzînd de depunerea de C3b pe reţeaua de imunoglobuline.

Un rol deosebit se acordă în ultimul timp proteinelor care compun complexul de atac al membranei ce realizează în final leziunile tisulare. Deficienţa căii finale a complementului împiedică formarea complexului de atac al membranei.

Groggel şi Terreros au realizat la iepuri deficienţi în C6 o nefrită prin anticorpi faţă de MB glomerulară.

S-a constatat că la aceste animale leziunea glomerulară a apărut mult mai tîrziu ca la martori fiind însă şi mai severă. Acest fapt s-ar datora unei solubilizări întîrziate ca şi unui clearance deficitar al depozitelor imune, ele persistînd la nivelul glomerulilor (Groggel şi Terreros).

Sistemul complementar poate realiza leziuni tisulare în relaţie cu alţi factori ai inflamaţiei şi în primul rînd cu polimorfonuclearele. El poate realiza aceste leziuni şi independent de acestea cum au arătat studii experimentale în care GN membranoasă la şobolan a putut fi realizată prin participarea sistemului complementar în condiţiile depleţiei de polimorfonucleare. Aceasta se datorează acţiunii litice directe produsă de către complexul de atac al membranei.

Polimorfonuclearele (PMN)

În cursul nefropatiilor glomerulare PMN joacă un rol important în medierea leziunilor inflamatorii induse imunologic.

Prezenţa anticorpului, antigenului şi a complementului la nivelul leziunii glomerulare determină prin factori chemotactici ai sistemului complementar o atracţie a PMN. Ajunse la nivelul focarului inflamator glomerular PMN vor suferi un proces de aderenţă imună prin intermediul receptorilor C3b şi Fc. Prin intermediul complexului de atac al membranei PMN se vor lega prin intermediul receptorului C3b.

Adeziunea PMN va fi favorizată de către citokine ca şi factorul de necroză tumorală şi interleukina I, precum şi de către prostaglandine (tromboxanul A2) şi leucotriene (leukotriena B4) (Wilson C.).

PMN de la nivelul procesului inflamator vor dizolva celulele endoteliale şi vor ajunge la nivelul MB. Aici ele vor interveni în desfăşurarea procesului inflamator.

Se ştie că PMN reprezintă o adevărată baterie biologică. Ele conţin numeroase granule în care se află o multitudine de substanţe biologic active. Dintre acestea reţinem proteaze neutre de tipul colagenazelor, fibrinolizinelor, elastazelor, hialuronidazelor ca şi catepsinelor acide.

Eliberarea de enzime lizozomale va determina leziuni ale MB unde pot fi evidenţiate uneori adevărate găuri. Prin acestea PMN pot penetra MB trecînd subepitelial.

PMN vor produce radicali liberi de oxigen care vor determina leziuni ale MB. Ei sînt capabili să degradeze colagenul şi agregatele de tip proteoglican hialuronat (Johnson R. şi colab.). Prin intermediul heparanazei PMN degradează heparansulfatul. De asemenea, metalproteinazele din glomerulii normali pot degrada MB ce indică complexitatea participări sistemelor enzimatice în procesul inflamator imun glomerular (Wilson).

În acelaşi timp, PMN, prin afectarea membranelor celulare, pot determina producerea de prostaglandine din fosfolipidele membranei celulare.

PMN pot activa procesele de coagulare locale, care intervin şi ele în cursul procesului inflamator. Granulele lor conţin concomitent activatorul plasminogenului, precum şi fibrinolizine ce indică participarea acestora şi în procesul de fibrinoliză locală. În cursul GN au fost evidenţiate perturbări ale funcţiei chemotactice. De asemenea, în bolile de colagen s-au evidenţiat anticorpi faţă de polimorfonuclearele neutrofile. În boala Wegener s-au evidenţiat anticorpi faţă de mieloperoxidaza leucocitară. Ei se mai pot întîlni şi în LED, poliarterita microscopică. Rolul lor în patogenia GN nu este încă precizat. Se disting nefropatii induse experimental în care se produce o leziune glomerulară mediată imun în condiţiile depleţiei polimorfonuclearelor. De asemenea, se poate obţine o GN prin intermediul polimorfonuclearelor, dar în absenţa sistemului complementar (Couser). De aici rezultă că participarea PMN nu este întotdeuna necesară în medierea leziunilor glomerulare, cum de altfel se observă pe preparatele bioptice obţinute în nefropatiile umane mediate imun.

Infiltratul infl ator glomerular este semnalat în GN asociate cu depozite subendoteliale ca şi cele din LED, din crioglobulinemia mixtă esenţială şi nefrita prin anticorpi anti-MB glomerulară.

Se apreciază că PMN nu se asociază în mod uzual cu GN care prezintă depozite imune subepiteliale datorită unei inaccesibilităţi relative a CI şi a factorilor chemotactici faţă de leucocitele circulante (Johnson R.J.).

După Atkins. R.C. şi Holdsworth S.R., leucocitele polimorfonucleare sînt crescute semnificativ la nivelul glomerulului numai în GN, unde acestea sînt prezente atît în glomeruli cît şi în interstiţiu.

În schimb, studiile experimentale au evidenţiat participarea constanta a leucocitelor PMN în GN experimentale induse prin anticorpi anti-MB glomerulară ca şi cea indusă prin CI. Rolul lor însă pare diferenţiat în funcţie de tipul bolii, fazele sale şi tipul de animal.

Astfel, în GN mediată prin anticorpi anti-MB la animal se constată că la iepure în faza heteroloagă depleţia complementului diminuă acumularea PMN în glomerul, în timp ce la şoarece acest lucru nu are loc. În faza autoloagă depleţia complementară nu afectează numărul PMN.

În GN mediată prin intermediul CI de tip boala serului indusă experimental atit complementul cît şi PMN nu sînt esenţiale în producerea leziunii glomerulare, care este tranzitorie dar severă.

Rolul esenţial par să-l joace aici monocitele şi macrofagele, limfocitele T avînd un rol fundamental privind influxul acestora. (Wilson C.).

Polinuclearele neutrofile produc o serie de factori care determină leziuni variate în principal asupra celulelor endoteliale.

– H_2O_2 care poate fi inhibat selectiv prin catalază;

– radical hidroxil HO^- care este generat în prezenţa fierului în urma reacţiei Fenton; acesta este inhibat în prezenţa chelatorului fierului desferioxamina, ca şi a dimetilsulfoxidului sau dimetilthioureei;

– anionul superoxid O_2^-, inhibat selectiv de superoxid-dismutază (Ward P.A., Weber G.F. şi Bruch).

– $^1O_2$

– Polimorfonuclearul neutrofil secretă mieloperoxidaza ce interacţionează cu H_2O_2 în prezenţa cloridului şi bromidului.

Acidul hipocloros HOCl care rezultă este un oxidant puternic ce produce leziuni celulare (Ward P.A.).

Prin interacţiunea dintre O_2 şi ·NO (probabil identic cu factorii de relaxare din celulele endoteliale) se generează radicali hidroxil, nitriţi şi nitraţi. O_2 şi ·NO pot fi generate într-o proporţie importantă de către macrofage şi celulele endoteliale.

Recent s-a demonstrat rolul radicalilor liberi de oxigen în nefroza indusă la şobolan prin intermediul doxorubicinei (Bertolatus J.A. şi colab.). Dimetiltioreea care inhibă acţiunea radicalilor liberi de oxigen protejează şobolanii cu nefroză indusă de doxorubicină, ameliorînd leziunea glomerulară (Milner L.S. şi colab.).

Monocitele şi macrofagele au fost evidenţiate atît în nefropatiile glomerulare cît şi în cele interstiţiale, ca şi în rejetul allogrefei. Ele acţionează ca şi celule fagocitare jucînd un rol de clearance al CI. În acelaşi timp, după activare ele vor secreta şi elibera o serie de mediatori solubili prin care macrofagul va îndeplini alături de funcţiile sale efectoare o funcţie imunoreglatoare (Wilson C.).

– interleukina I, o limfokină ce va activa limfocitele, dar care are şi un efect pirogen; se constată o proliferare a celulelor endoteliale şi mezangiale glomerulare indusă de interleukina I;

– mediatorii care vor determina proliferarea celulelor endoteliale şi mezangiale;

– factori chemotactici prin PMN, componente ale sistemului complementar;

– factor fibrogenic care stimulează fibroblaştii de a produce colagen. Factorul fibrogenic produs de către monocite, după Burkholder ar putea, după o staţionare prelungită în mezangiul glomerular sau în semilunele glomerulului în cursul GN proliferative, să stimuleze celulele mezangiale sau epiteliale şi să elibereze colagen sau matricea membranară în exces. Ele vor participa şi la producerea semilunelor epiteliale;

– factori care promovează creşterea celulară, ca şi inhibitori ai săi. Macrofagele secretă interleukina 6 care acţionează ca şi factor stimulator pentru limfocitele B pentru a produce imunoglobuline, ca şi un factor de reglare şi diferenţiere a unor celule variate ca şi limfocitele T;

– în determinarea leziunilor din cursul nefropatiilor imune, macrofagele vor produce enzime proteolitice de tipul colagenazei, elastaze, produşi reactivi de oxigen. Macrofagele realizează leziuni importante ale MB prin proteazele neutre. Ele le fixează de obicei de laminină la nivelul MB;

– mononuclearele atunci cînd sînt stimulate ar putea afecta polianionul glomerular jucînd un rol important în producerea leziunilor glomerulare;

– macrofagele prezintă efecte procoagulante crescute, cum se observă în sîngele periferic al bolnavilor cu LED; aceste celule ar fi asociate cu depunerea locală de fibrină;

– produc lipide bioactive de tipul prostaglandinelor şi leucotrienelor. Macrofagele reprezintă celule care participă în procesele inflamatorii din glomerulonefrite. Se consideră că o proporţie importantă din hipercelularitatea glomerulară nefritică constă din leucocite mononucleare infiltrate în glomeruli (Schreiner G.F.).

Macrofagele au fost puse iniţial în evidenţă prin microscopie optică la pacienţii cu GN postinfecţioasă, iar prin tehnici moderne utilizînd anticorpi monoclonali în toate formele de GN proliferative umane (Atkins R.C., Holdsworth S.R.).

Un factor de creştere din macrofag ar stimula proliferarea celulelor epiteliale în GN proliferative extracapilare.

Macrofagele reprezintă elemente componente ale semilunelor din GN proliferative extracapilare. Ele vor avea o provenienţă extrarenală şi ar interveni în fagocitoza produşilor de coagulare din spaţiul extracapilar (Wilson C.).

Rupturile capsulei Bowman determină o proporţie crescută de monocite la nivelul semilunelor.

Anticorpii pot determina leziuni glomerulare independent de activarea sistemului complementar prin intermediul monocitelor în nefritele experimentale.

Polimorfonuclearele şi macrofagele posedă la suprafaţă receptori Fc. Se ştie că au fost descrise la nivelul celulelor umane trei tipuri de receptori pentru IgG, Fc gama R I, Fc gama R II şi Fc gama R III. Celulele din sistemul monocitic/macrofagic posedă receptori Fc gama I. Expresia lor poate fi modulată prin intermediul interferonului gama şi a glucocorticoizilor (Schreiber şi colab.). Monocitele care posedă citotoxicitate mediată celular indusă prin intermediul anticorpilor de tip IgG posedă la suprafaţa lor recept i de tipul Fc gama II. Receptori Fc gama III sînt observaţi la nivelul macrofagelor, neutrofilelor şi celulelor NK. Aceşti receptori ar juca un rol important în medierea semnalului fagocitar.

Proteina inflamatorie 1 a macrofagului ar juca un rol în modularea funcţiei macrofagelor stimulînd în principal proliferarea lor, ea acţionînd după Fahey şi colab. ca şi modulator autocrin al celulelor de origine.

Limfocitele

Mecanismele imunităţii celulare sînt implicate atît în nefropatiile glomerulare, cît şi în alte nefropati' de natură imună: nefropatii interstiţiale, vasculare ca şi în transplantul renal. Un rol important revine limfocitelor.

Hooke D.H. şi colab. au evidenţiat prin intermediul anticorpilor monoclonali la nivelul glomerulilor renali normali 1–2 leucocite, în principal monocite şi mai rar granulocite, limfocite B şi T, situaţie întîlnită şi în GN neproliferative: GN cu leziuni minime, GN membranoasă, glomeruloscleroză focală şi nefropatia diabetică. De asemenea, leucocitele care infiltrează glomerulul la bolnavii cu GN cu depozite de IgA, GN proliferativă focală şi GN membranoproliferativă nu sînt crescute numeric semnificativ faţă de persoanele sănătoase.

În schimb, în GN proliferativă extracapilară cu semilune se constată o creştere a monocitelor, granulocitelor fără să crească numărul limfocitelor B şi T. În GN proliferativ mezangială sînt evidenţiate limfocite într-o proporţie de 10%.

În GN postinfecţioasă limfocitele T şi B nu ar contribui în mod practic la hipercelularitatea glomerulară, ele fiind identificate în infiltratul interstiţial.

Alături de aceste observaţii care pun în discuţie participarea directă a mecanismelor imunităţii celulare în producerea leziunilor din GN de natură imună, dat fiind lipsa unor dovezi morfologice pentru implicarea acestor celule, există numeroase alte studii care relevă modificări ale reactivităţii imune a limfocitelor din cadrul nefropatiilor glomerulare.

Astfel, în contrast cu numărul foarte mic de celule intraglomerulare în GN membranoasă se constată prezenţa în interstiţiu de monocite/macrofage şi limfocite T ajutătoare. Celulele NK şi limfocitele B reprezintă o componentă minoră a infiltratelor interstiţiale, fiind aproape absente în glomeruli. (Alexopoulos E. şi colab.).

Studiile lui Arrizabalaga P. şi colab. au relevat de asemenea în nefropatiile glomerulare prezenţa unui infiltrat limfocitar în interstiţiu. Ei constată celule purtătoare ale antigenelor sistemului major de histocompatibilitate din clasa a II-a, a limfocitelor T şi a monocitelor/macrofagelor într-o proporţie semnificativă în GN cu proliferare endo şi extracapilară. De altfel se constată în GN o corelaţie între aceste tipuri de celule.

Antigenele din clasa a II-a a sistemului major de histocompatibilitate se exprimă şi pe endoteliul microvascularizaţiei renale atît la normali cît şi la bolnavii cu GN.

Limfocitele T intraglomerulare şi monocitele/macrofagele sînt constatate de Arrizabalaga şi colab. numai la bolnavii cu GN.

Monocitele şi macrofagele par a fi asociate cu proliferarea endo şi extracapilară şi cu depunerea de fibrinogen în glomeruli, acestea fiind mult mai numeroase în biopsiile în care se constată şi limfocite T intraglomerulare.

Atkins R.C. şi Holdsworth S.R. semnalează de asemenea prezenţa în aproape toate tipurile de nefropatii, cu excepţia celei cu leziuni minime, a unui infiltrat interstiţial leucocitar compus în principal din limfocite T, infiltrat care ar fi incriminat în producerea leziunii renale, gradul de infiltraţie corelîndu-se cu diminuarea filtraţiei glomerulare. S-au constatat şi modificări ale limfocitelor T circulante:

– în GN poststreptococică s-a observat sensibilitatea limfocitelor T circulante faţă de MB glomerulară;

– diminuarea raportului dintre limfocitele circulante T4/T8 la bolnavii cu GN membranoasă şi GN cu depozite de IgA;

– creşterea activităţii limfocitelor T supresoare;

– prezenţa anticorpilor faţă de limfocitele T în GN primitive (Atkins R.C. Holdsworth S.R.).

Participarea imunităţii celulare în nefropatii ar fi iniţiată fie de antigenul extrinsec propriu-zis, fie faţă de structuri modificate de la nivelul rinichiului care devin antigene.

În GN poststreptococică se produce o sensibilizare a limfocitelor faţă de antigenele streptococului, limfocitele bolnavilor cu afecţiuni glomerulare de natură imună prezentînd concomitent şi o reactivitate faţă de MB modificată. Alterările MB ar avea loc în cursul GN sub acţiunea enzimelor lizozomiale.

În SN cu leziuni minime Doi B.S. şi colab. au constatat că limfocitele produc limfocitotoxine ce determină alterări glomerulare (Doi B.S. şi colab.). Tomizawa S. şi colab. evidenţiază producerea în culturi limfocitare provenite de la bolnavii cu SN cu leziuni minime a unor factori de permeabilitate vasculară (Tomizawa S. şi colab.). De altfel limfocitele T au fost identificate în glomeruli la pacienţii cu GN cu leziuni minime (Atkins R.C., Holdsworth S.R.).

S-a mai observat că serul pacienţilor cu SN cu leziuni minime inhibă răspunsul blastogenetic faţă de mitogeni al limfocitelor de la persoane sănătoase. În acelaşi timp limfocitele provenite de la bolnavi cu SN cu leziuni minime prezintă un răspuns blastogenetic deficitar atît în serul normal cît şi în serul bolnavilor cu SN (Wilson C.).

În sindromul nefrotic consecutiv GN membranoase Ozaki T. şi colab. constată modificări importante ale subpopulaţiilor limfocitare:

1. În faza de activitate a bolii, anterior tratamentului, se constată o scădere semnificativă a limfocitelor T supresoare cu o creştere relativă a limfocitelor T inductoare.

2. Raportul dintre limfocitele helper/supresoare s-a normalizat în cazul unui stadiu proteinuric persistent sau o remisiune completă după tratament cu Prednisolon.

Anomaliile observate ar fi după Ozaka şi colab. în relaţie cu proteinuria din cadrul GN membranoase.

Tratamentul cu Prednisolon diminuă proporţia de limfocite helper faţă de limfocitele supresoare.

De altfel, activarea limfocitelor T supresoare se însoţeşte de o creştere a expresiei antigenelor DR, proces în care prednisolonul ar juca un rol important.

Creşterea raportului dintre limfocitele helper şi cele supresoare s-a mai observat în unele studii şi în caz de nefropatie cu depozite de IgA ca şi la alţi bolnavi cu GN proliferativă mezangială (Wilson C.).

CELULELE EPITELIALE

Ele prezintă la suprafaţă receptori de tip C3b care permit fixarea de anticorpi sau de complexe imune.

Celulele epiteliale suferă transformări importante în GN rapid progresivă care are o evoluţie severă. În această boală se constată o proliferare importantă a acestor celule.

În cursul unor nefropatii mai puţin severe ca şi în GNLM se constată modificări ale celulelor epiteliale cu fuziunea pedicelelor, fenomene care se însoţesc de o proteinurie importantă.

Studii experimentale au demonstrat în cîteva situaţii formarea de anticorpi care reacţionează direct cu antigene podocitare. Astfel, în cursul nefritei Heymann realizată prin administrarea la şobolan a extractului renal crud ce conţine un antigen definit Fx 1A, antigen care are o reactivitate cu marginea în perie a tubului proximal renal, se produce o GN membranoasă. S-a demonstrat prin imunofluorescenţa indirectă că anticorpii eluaţi din rinichii şobolanilor cu nefrită Heymann reacţionează legîndu-se direct cu pereţii capilarului glomerular ca şi cu celulele epiteliale glomerulare la nivelul pedicelelor.

Anticorpi faţă de celulele epiteliale care reacţionează cu antigene prezente în vecinătatea pedicelelor celulelor au fost observaţi la iepuri albi din Noua Zeelandă care prezintă o GN spontană (Neale şi colab.).

La om au fost evidenţiaţi la un copil cu enteropatie autoimună şi GN membranoasă, anticorpi faţă de celulele epiteliale glomerulare şi faţă de celulele epiteliale normale ale intestinului subţire (Colletti şi colab.).

Un rol important în evidenţierea participării celulelor epiteliale în procesele imune din nefropatiile glomerulare revine şi studiilor de microscopie electronică care pot evidenţia printre alte leziuni, şi pe cele de tipul fuziunii proceselor podocitare care nu sînt evidente în microscopia optică.

CELULELE ENDOTELIALE

Intervin în fenomenele imune care au loc în cursul nefropatiilor glomerulare. Ele produc un număr mare de mediatori prin care influenţează atît alte celule endoteliale cît şi celulele mezangiale. Astfel factorii de stimulare ai creşterii celulelor mezangiale produşi de către celulele endoteliale determină proliferarea celulară mezangială. Proliferarea endotelială din cadrul GN ar fi în relaţie cu factorul de activare plachetară, fapt care traduce relaţia acestora şi cu plachetele sanguine.

Celulele endoteliale intervin în reglarea fluxului sanguin în cursul proceselor imune. În acest scop ele produc în principal două tipuri de mediatori:

– endotelina

– factorul de relaxare derivat de la nivelul endoteliului.

Endotelina este un mediator solubil produs de către celulele endoteliale care acţionează în principal local şi numai o cantitate redusă se află în circulaţie. Acţiunea sa locală influenţează musculatura subendotelială prin intermediul unor receptori specifici. Endotelina este un vasoconstrictor foarte puternic, acţiunea vasoconstrictoare fiind modelată de către numeroşi factori.

Endoteliul produce şi o substanţă vasodilatatoare puternică definită ca şi factorul de relaxare derivat de la nivelul endoteliului. El este identificat cu oxidul nitric care ar proveni din descompunerea nitrosothiolului. Acţiunea vasodilatatoare a oxidului nitric este mediată prin intermediul a numeroşi factori ca şi calciul şi factorul de necroză tumorală.

Celulele endoteliale produc factori care influenţează alte celule care participă la procesele imune. Astfel interleukina 1 produsă de către celulele endoteliale influenţează celulele leucocitare, iar factorul de activare plachetară influenţează plachetele sanguine.

Influenţa celulelor endoteliale asupra proceselor de coagulare se face prin producerea de către acestea a activatorului tisular al plasminogenului.

La rîndul lor celulele endoteliale sînt influenţate de produşi ai celulelelor care participă la procesele imune. Astfel polimorfonuclearele activate pot leza celulele endoteliale prin intermediul radicalilor de oxigen ca şi al proteazelor. S-a demonstrat rolul radicalilor liberi reactivi de oxigen în cursul nefrozei produse de către doxorubicin.

Celulele endoteliale sînt afectate în numeroase nefropatii de natură imună. După Atkins şi Holdsworth proliferarea celulelor endoteliale este observată în unele boli sistemice care afectează endoteliile: eclampsia, sindromul hemolitic uremic, purpura trombocitopenică şi coagularea intravasculară diseminată.

Anticorpii față de celulele endoteliale au fost puși în evidență la bolnavii cu sindrom hemolitic uremic și nefropatia cu depozite de IgA. În unele vasculite autoimune ca și granulomatoza Wegener, sindromul Kawasaki, ca și unele cazuri de poliarterită microscopică s-a pus în evidență legarea anticorpilor antimieloperoxidază de mieloperoxidaza fixată de suprafața celulelor endoteliale fapt ce pledează pentru rolul mecanismelor autoimune în producerea leziunilor endoteliale de natură inflamatorie.

Studii experimentale au demonstrat că anticorpi reactivi cu enzima de conversie a angiotensinei de la nivelul celulelor endoteliale se fixează la nivel glomerular atunci cînd sînt injectați în artera renală. Administrarea sistemică a anticorpilor determină depozite imune glomerulare, concomitent cu leziunea endotelială (Wilson C.B.).

Intervenția endoteliului vascular în condițiile migrării leucocitare, ca și participarea sa în complexitatea procesului imun, trebuie privită însă în strînsă dependență de participarea celorlalte celule glomerulare ca și a celulelor sanguine implicate în procesele imune.

CELULELE MEZANGIALE

Celulele mezangiale formează o rețea ramificată care susține capilarul glomerular. Ele sînt înconjurate de o structură complexă cu care interacționează, formată din glicoproteine, colagen și proteoglicani care vor constitui matricea extracelulară.

Mezangiul este perfuzat de către un lichid în care sînt prezente macromolecule și rezidii de filtrare. Ele trec prin endoteliul fenestrat din lumenul capilarului glomerular în mezangiu, acumulîndu-se la nivelul matricei mezangiale. La acest nivel pot pătrunde CI cu proprietăți inflamatorii. În același timp vor fi elaborate citokine și factori de creștere care activează celulele mezangiale. (Kashgarian M. și Sterzel R.B.).

Celulele mezangiale posedă proprietăți structurale care le apropie de celulele fibroblastice și de celulele musculare netede, fiind considerate de unii autori ca și miofibroblaste.

Una din funcțiile principale ale celulei mezangiale este cea de endocitoză.

Celulele mezangiale, ca de altfel și alte celule ale țesutului conjunctiv, sînt pluripotente, dezvoltînd funcții diverse atunci cînd sînt stimulate (Latta H.).

Celulele mezangiale posedă proteine cu rol contractil jucînd un rol în reglarea hemodinamicii intraglomerulare. Conexiunile dintre celulele mezangiale și MB glomerulară contracarează expansiunea capilarelor glomerulare, făcîndu-le mai puțin susceptibile la leziuni diverse (Kriz W. și colab.). În același timp celulele mezangiale joacă un rol important în răspunsul față de modificările hemodinamicii glomerulare. Prin procesele de endocitoză, celulele mezangiale îndepărtează substanțe diverse ce au rezultat în cursul procesului de filtrare. Un rol important revine celulelor mezangiale în procesul de îndepărtare a CI care au ajuns la acest nivel. O varietate mare

de substanţe incluzind macromolecule endogene şi agenţi infecţioşi pot să se fixeze la nivelul mezangiului. În acelaşi timp, afinitatea componentelor particulare din structura agregatelor moleculare pentru unele din structurile mezangiale pot promova sau creşte cantitatea depusă la nivelul acestora (Emancipator S.N. şi colab.). Celulele mezangiale au capacitatea de a dezvolta receptori Fc şi C3 ce permit fixarea imunoglobulinelor şi a fracţiilor sistemului complementar, respectiv a CI.

Capacitatea de clearance şi de degradare a CI reprezintă o funcţie importantă a celulelor mezangiale. De asemenea, prin proprietăţile proinflamatorii celulele mezangiale intervin în condiţii patologice în producerea leziunilor celulare locale ca şi în procesele de degradare mezangială. Celulele mezangiale dotate cu capacitatea de fagocitoză funcţionează ca şi un sistem reticulo-endotelial local.

S-a observat că celulele mezangiale şi macrofagele care participă la procesul inflamator pot ingera neutrofilele atunci cind sint supuse procesului de apoptoză. Celulele mezangiale ar avea şi o activitate complementară activind macrofagele în cursul procesului de fagocitoză (Savill şi colab.).

În acelaşi timp celulele mezangiale pot fi distruse de către leucocite, un rol important revenind enzimelor proteolitice şi oxidanţilor produşi de către acestea (Varani J.H. şi colab.).

Celulele mezangiale au un rol important în producerea matricei extracelulare. În condiţii patologice cantitatea de matrice extracelulară poate creşte şi să ducă la scleroză.

Celulele mezangiale sint incriminate în evoluţia leziunii glomerulare ca şi celule ţintă pentru o varietate mare de mediatori eliberaţi local sau veniţi pe cale circulatorie. Rinichiul în condiţii de inflamaţie produce citokine proinflamatorii, factori de creştere şi o cantitate excesivă de matrice extracelulară. Celulele mezangiale participă la procesul inflamator consecutiv leziunilor glomerulare prin secreţia de factori paracrini şi autocrini. Prin intermediul lor se mediază interacţiunile cu celulele endoteliale şi epiteliale ca şi cu alte celule din procesele inflamatorii.

În cursul unui proces inflamator mezangiul, care funcţionează în mod obişnuit ca şi un tot unitar, este perturbat, fiind afectat complexul reglator care controlează proliferarea celulară mezangială ca şi funcţiile sale secretorii, fapt care are drept consecinţă pierderea mecanismelor de control.

La nivelul mezangiului se produc mai mulţi factori de creştere:

– Factorul de creştere insulin-like de tip 1 reglează hipertrofia renală;

– Factorul de creştere produs de plachete determină hipertrofia şi proliferarea celulelor mezangiale. El este produs în principal de către plachete, dar a fost demonstrată producerea lui şi la nivelul celulelor mezangiale. Este considerat mitogenul cel mai puternic al celulelor mezangiale. Acţiunea sa se desfăşoară prin activarea fosfolipazei C.

– Factorul de creştere provenit din plachete participă la reglarea metabolismului matricei mezangiale, stimulează contracţia celulelor mezangiale ca şi chemotactismul. Totodată stimulează producţia factorului de stimulare al creşterii ca şi autoinducţia însăşi a lanţurilor A şi B ale factorului de creştere provenit din plachete, ca şi reglarea producţiei acestuia din urmă de către alţi factori de creştere: factorul de creştere epitelial, factorul de creştere fibroblastic, factorul de transformare al creşterii alfa şi beta, factorul de necroză tumorală.

Factorul de creştere provenit din plachete direcţionează migrarea celulelor mezangiale glomerulare. Totodată creşte proliferarea celulelor mezangiale ca răspuns la interleukina 1.

În GN mezangială de tip IgA la şoarece s-a evidenţiat expresia factorului de creştere provenit din plachete. De altfel o creştere a expresiei acestui factor a fost demonstrată în glomerulii unor pacienţi cu boli glomerulare proliferative ca şi nefrita lupică şi GN cu depozite de tip IgA. Fenomenul nu a fost observat la cei cu GN cu leziuni minime.

– Factorul de transformare al creşterii beta (transforming growth factor Beta-TGF-Beta) are un rol în regularizarea matricei extracelulare în GN, fapt impiedicat de antagoniştii săi, ceea ce deschide perspective noi în înţelegerea patogeniei şi în tratamentul cît şi în prevenirea glomerulosclerozei (Border şi colab.).

Factorul de transformare al creşterii beta inhibă creşterea celulelor mezangiale. El stimulează sinteza colagenului, fibronectinei, lamininei şi a altor proteoglicani ca şi a heparansulfatului de către celulele mezangiale ca şi de către celulele epiteliale glomerulare (Kaname S. şi colab.).

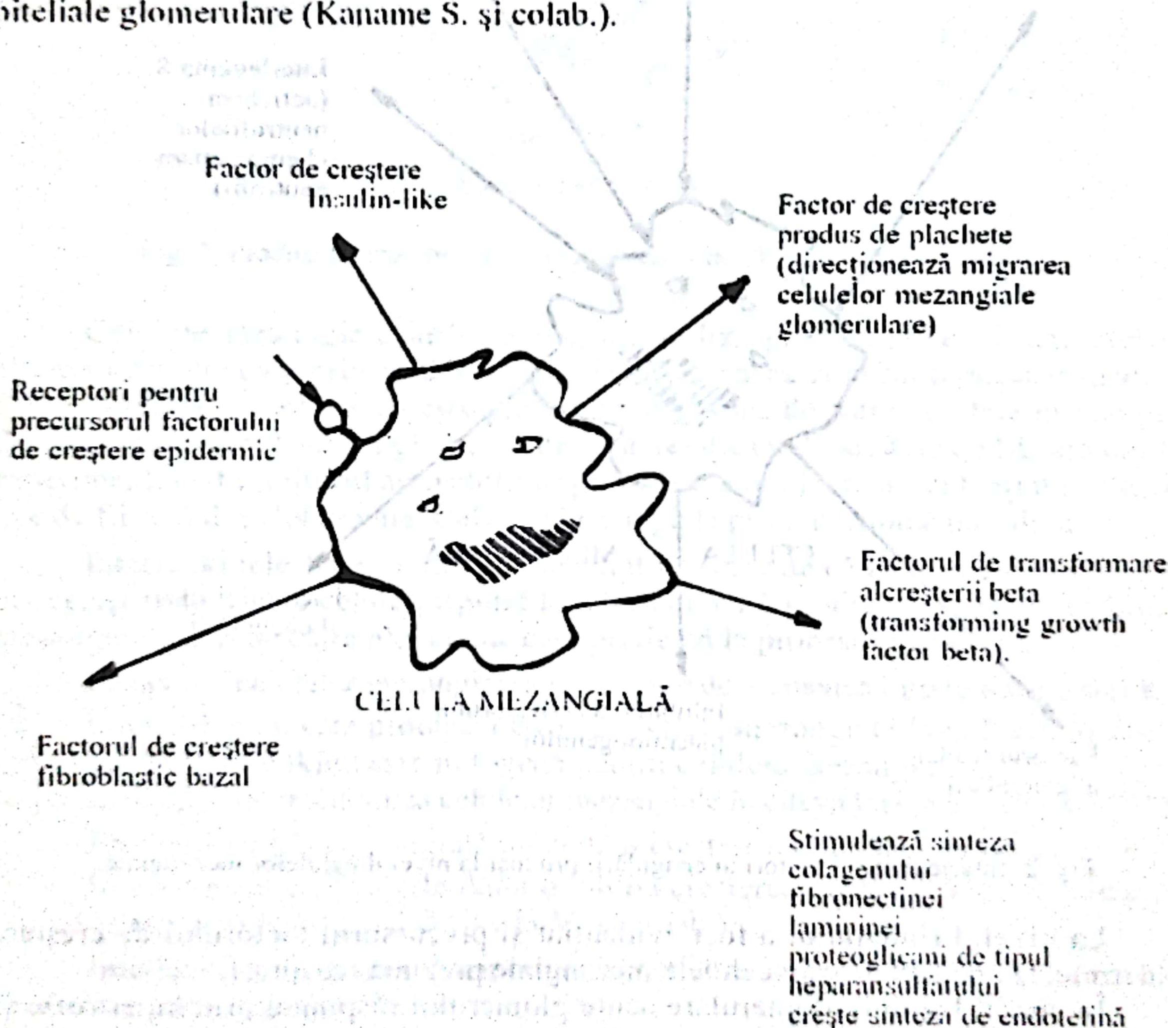


Fig. 1. Factorii de creştere la nivelul celulei mezangiale.

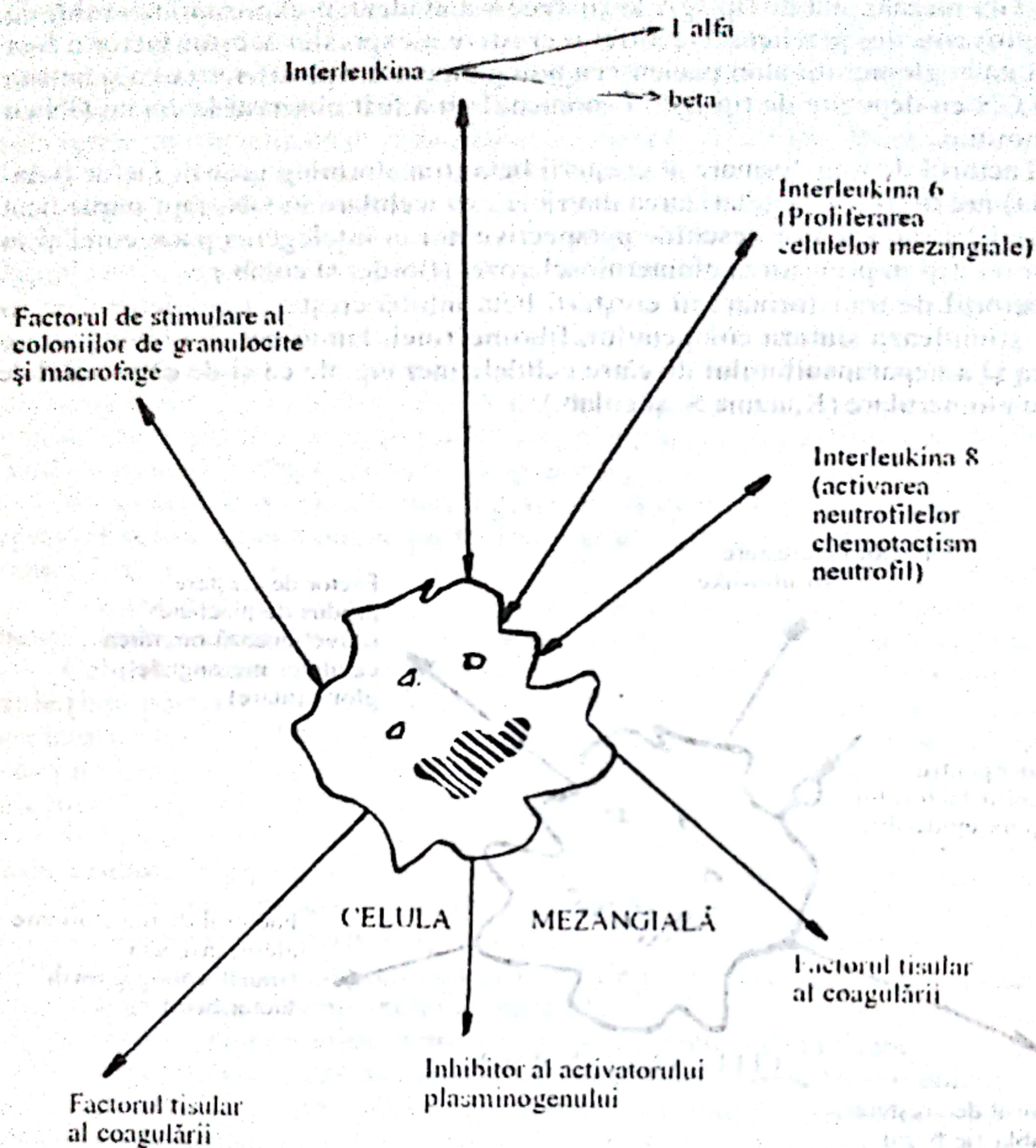


Fig. 2. Interleukine şi factori ai coagulării produşi la nivelul celulelor mezangiale.

La nivelul rinichiului a fost evidenţiat şi precursorul factorului de creştere epidermic, factor faţă de care celulele mezangiale prezintă receptori.

În cursul leziunii glomerulare acute glomerulul răspunde prin hipertrofie şi hiperplazie. Factorul de creştere insulin-like 1 determină în condiţiile unei producţii excesive o lărgire a glomerulului. În GN proliferativă experimentală se observă o creştere a expresiei factorului de creştere provenit din plachete ca şi a receptorului său.

Factorul de transformare al creşterii beta se leagă şi inhibă ulterior creşterea celulelor epiteliale, mezangiale şi endoteliale (Fine L.G. şi Norman J.T.). În acelaşi timp factorul de transformare al creşterii beta creşte sinteza de endotelină.

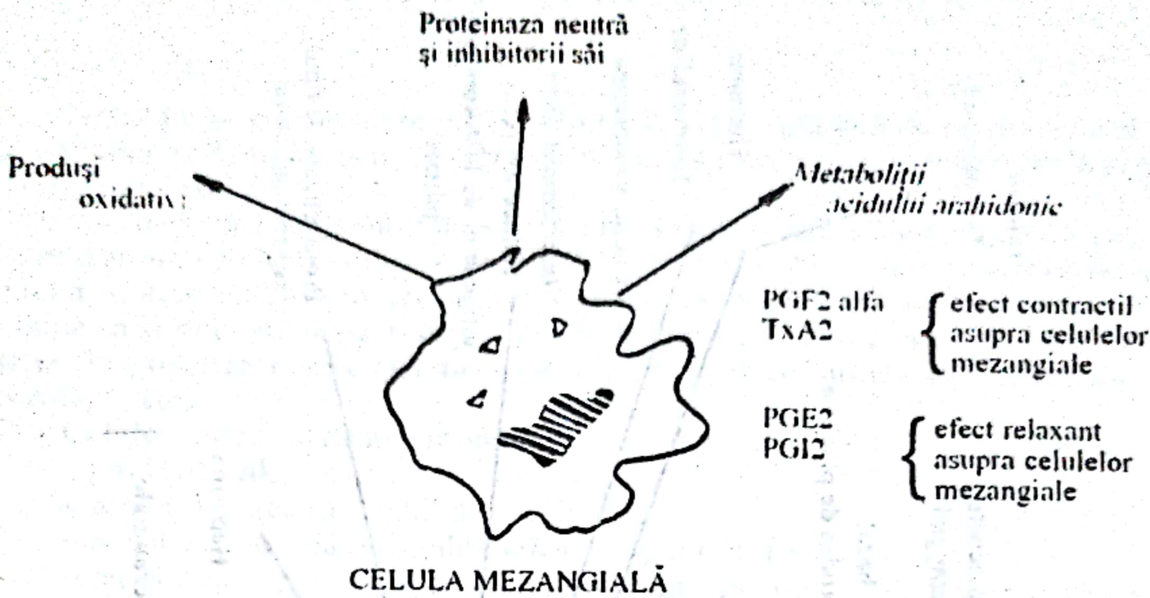


Fig. 3. Produşi de metabolism şi enzimatici la nivelul celulelor mezangiale.

Celulele mezangiale influenţează fibrinoliza prin producerea activatorului plasminogenului ca şi prin producerea unui inhibitor al activatorului plasminogenului. Factorul tisular al coagulării este produs de asemenea de către celulele mezangiale. Creşterea procoagulantului glomerular este în relaţie cu depozitele de fibrină din GN experimentală. Inhibitorul activatorului plasminogenului a fost evidenţiat în depozitele de fibrină din GN umane. Celulele mezangiale produc trombospondina.

Interleukinele 1 de tip alfa şi beta sînt produse de către celulele mezangiale. În acelaşi timp aceste celule răspund la interleukina 1 produsă atît de către celulele mezangiale cît şi de către alte celule care participă la procesul inflamator.

La nivelul celulelor mezangiale sînt produse de asemenea interleukinele 6 şi 8.

Interleukina 6 este produsă de către celulele mezangiale în cultură. În acelaşi timp această interleukină este mitogenă pentru celulele mezangiale. Ea este în parte responsabilă pentru proliferarea celulelor mezangiale în cîteva forme de GN (Ruef C.).

Pacienţii cu GN mezangială prezintă o creştere a eliminării urinare a IL 6.

În aceste condiţii interleukina 6 inhibă creşterea celulelor mezangiale participînd la reglarea lor autocrină (Ikeda M. şi colab.).

Interleukina 8 are un rol important în activarea neutrofilelor cît şi un rol chemotactic pentru acestea.

Alţi factori produşi de către celulele mezangiale sînt reprezentaţi de către:

– endotelina;

– factorul de stimulare al coloniilor de granulocite şi macrofage (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-GM-CSF);

– factorul de creştere fibroblastic bazal (basic fibroblast growth factor) (fig. 2, 3, 4).

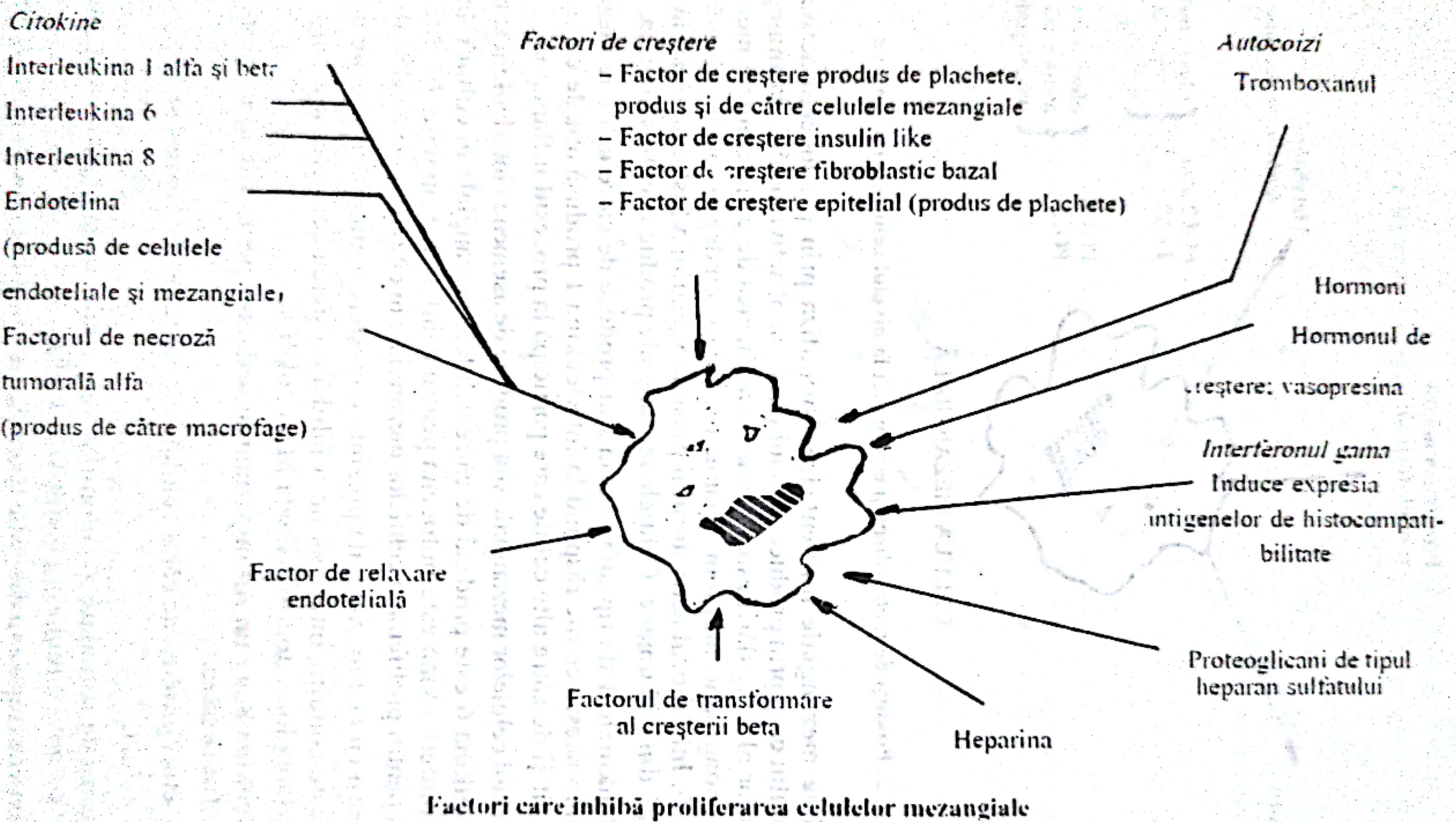


Fig. 4. Acțiunea unor factori asupra proliferării celulelor mezangiale.

FACTORUL DE NECROZĂ TUMORALĂ

Nefrita experimentală prin ser nefrotoxic este stimulată de către factorul de necroză tumorală. În acelaşi timp anticorpii anti-factor de necroză tumorală reduc excreţia de proteine.

Interleukina 1 şi factorul de necroză tumorală stimulează celulele mezangiale pentru a produce chemoatractantul neutrofil. Aceştia mai stimulează proliferarea celulară, sinteza de eicosanoizi, sinteza matricei extracelulare, sinteza şi secreţia de citokine ca şi interleukinele 1, 6 şi 8, factorul de creştere provenit din plachete, producţia de proteaze neutre, factorul de stimulare al coloniilor de granulocite şi macrofage; etc.

Celulele mezangiale mai produc:
- produşi oxidativi;
- proteinaza neutră şi inhibitorii săi;
- metaboliţi ai acidului arahidonic ca răspuns la stimuli diverşi.

Interleukina 1 şi .actorul de necroză tumorală pot determina o sinteză a prostaglandinelor, respectiv a metaboliţilor lor, modulind proliferarea celulelor mezangiale. Au fost demonstraţi receptori pentru prostaglandine şi tromboxan A2 la nivelul celulelor mezangiale (Mene P. şi colab.). PGF2 alfa şi TxA2 au un efect contractil la nivelul celulelor mezangiale, în timp ce PGE2 şi PGI 2 au un efect relaxant asupra celulelor mezangiale. Prostaglandinele şi TxA2 sintetizate de către celulele mezangiale au un rol asupra funcţiei celulare. Astfel PG endogene ca şi cele exogene ar avea un efect asupra modulării proliferării mezangiale pe care o diminuă. Recent s-a demonstrat secreţia de către celulele mononucleare renale a unui factor care determină proliferarea celulelor mezangiale (Weissgarten I. şi colab.).

Un rol important va reveni plachetelor în activarea celulelor mezangiale. Depleţia plachetară în GN experimentală reduce hipercelularitatea glomerulară. Plachetele ar realiza rolul de mediere al proliferării mezangiale prin intermediul factorilor de creştere şi substanţelor vasoactive pe care le produc.

Asupra celulelor mezangiale acţionează numeroşi factori. După Kashgarian şi Sterzel:
- unii factori influenţează proliferarea celulelor mezangiale ca şi unele citokine, factori de creştere, autocoizi ca şi hormoni. Celulele mezangiale s-ar afla sub influenţa factorului de creştere produs de plachete şi de către celulele mezangiale, factorul de creştere epitelial produs de plachete, factorul de necroză tumorală alfa produs de către macrofagele activate, interleukinele 1, 6, 8 produse de către macrofage, endotelina produsă de către celulele endoteliale şi mezangiale ca şi alţi factori cu rol de mitogeni sau comitogeni precum factorul de creştere insulin like 1, hormonul de creştere, factorul de creştere fibroblastic bazal (basic fibroblast growth factor), arginina, vasopresina, serotonina, tromboxanul, ATP (Kashgarian şi Sterzel). Un rol important revine şi interleukinelor 1 alfa şi 1 beta;
- factori care inhibă proliferarea mezangială: factorul de transformare al creşterii beta, factorul atrial natriuretic, factorul de relaxare provenit din celulele endoteliale şi produşii de oxid nitric, heparina, proteoglicani de tipul heparansulfatului;
- un rol important revine factorilor autocrini respectiv secreţiei proprii a celulelor mezangiale: factorul de transformare al creşterii alfa, interleukinele 1 şi 6.

Interferonul gama induce expresia antigenelor de histocompatibilitate din clasa a II-a pe celulele mezangiale, fapt care contribuie la răspunsul autoimun. Fosfolipazele din celulele mezangiale pot fi activate de către antigenele sistemului de histocompatibilitate.

Porinele, proteine hidrofobe localizate în membrana externă a peretului celular al germenilor gram negativi, ca şi lipozaharidele pot stimula sinteza factorului de activare plachetară de către celulele mezangiale (Camussi G. şi colab.).

Celulele mezangiale posedă o capacitate de reglare autocrină a secreţiei de citokine. Astfel producerea de citokine de către celulele mezangiale şi eliberarea lor în mediu prin procese de secreţie la rîndul lor acţionează asupra celulelor mezangiale exercitînd astfel un autocontrol al secreţiei de citokine.

Celulele mezangiale joacă un rol important în producerea matricei mezangiale. În acelaşi timp matricea mezangială influenţează funcţionalitatea celulelor mezangiale ca şi a altor celule prezente în mezangiu în cursul procesului inflamator.

Proliferarea celulelor mezangiale se află sub influenţa a numeroşi factori între care un rol revine sistemului complementar.

S-a demonstrat că depleţia complementului previne proliferarea celulară mezangială în cursul GN experimentale.

Prezenţa CI în ţesuturi sub formă de depozite, antrenează activarea complementului cu formarea complexului de atac al membranei.

Aceasta atrage leucocite şi polimorfonucleare şi duce la eliberarea de mediatori din aceste celule ce vor determina leziuni tisulare.

Celulele mezangiale nu reprezintă celule ţintă pentru acţiunea litică directă a lui C5b-9. Ele se vor comporta însă ca şi adevărate celule inflamatorii. Stimularea lor de căttre C5b-9 determină eliberarea de citokine ca şi interleukina 1 şi factorul de necroză tumorală care printr-o ansă de feedback autocrină pot stimula eliberarea în continuare de mediatori din celulele mezangiale.

Activarea complementului are loc în continuare prin intermediul MB care sînt acoperite de către celule, de către radicali de oxigen ca şi de către celule moarte.

Complexul de atac al membranei poate determina leziuni prin mecanisme diferite:

– eliberarea de mediatori ai inflamaţiei care la rîndul lor pot activa potenţialul proteolitic al leucocitelor;

– eliberarea de enzime proteolitice din celulele mezangiale;

– creşterea proteinelor din matrice care poate duce la ţesut fibros şi eventual la scleroză (Hansch G.M. şi colab.).

Matricea mezangială exercită un rol în modularea răspunsului proliferativ şi secretor al celulelor mezangiale.

Integrinele intervin în recunoaşterea celulară specifică ca şi adeziunea de componentele matricei. Semnalele transmise de la nivelul matricei intervin în reglarea sintezei acesteia de către celulele mezangiale (Kashgarian M. şi Sterzel B.).

Interpoziţia circumferenţială mezangială defineşte, după Nakamoto Y. şi colab., apariţia de celule mezangiale asociate cu material membrane-like între MB glomerulară şi celulele endoteliale de-a lungul întregului perimetru capilar. După tratament ea poate dispărea o dată cu înlăturarea cauzei, fapt care semnifică reintoarcerea celulelor mezangiale la locul lor de origine.

Interpoziţia circumferenţială mezangială traduce leziuni severe ca de exemplu în SN refractare sau cu mers progresiv.

Ea este observată după Nakamoto Y. şi colab. in:

– GN primitive ca şi GN proliferativă focală, GN proliferativă mezangială difuză, GN proliferativă cu depozite IgA, membrano-proliferativă în special tipul I precum şi în GN proliferativă endocapilară din GNA postinfecţioasă;

– În GN secundare ca şi GNMP secundare din cursul LED, nefrita din purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mixtă, endocardita infecţioasă, din nefrita de şunt, din schistosomiază, nefrita din cursul malariei, nefrita asociată cu virusul hepatitei B, GN din ciroză, glomerulopatia din siclemie;

– În preeclampsie, sindromul hemolitic uremic, GN mezangiolitică asociată cu boala Takatsuki, rinichiul din sclerodermie, nefropatia de la consumatorii de heroină, nefroscleroza malignă, nefrita de iradiere, rejetul cronic al alogrefei renale (Nakamoto Y. şi colab.).

S-a presupus că infiltraţia circumferenţială mezangială ar reprezenta o încercare de a cliva complexele imune mari care nu penetrează peretele capilarului glomerular sau nu sînt îndepărtate rapid de mezangiu. Ea implică o mişcare activă a celulelor mezangiale.

În unele GN are loc o proliferare a celulelor mezangiale, o infiltrare a celulelor inflamatorii şi o acumulare a proteinelor matricei extracelulare în mezangiu. Citokinele secretate local pot stimula creşterea celulelor mezangiale. Aceste celule pot la rîndul lor determina secreţia de mediatori ai inflamaţiei.

Procesul s-ar desfăşura după Johnson şi colab. în trei faze:

– în faza iniţială a procesului proliferativ glomerular, în proliferarea celulelor mezangiale intervin factori de creştere şi în primul rînd factorul de creştere produs de către plachete.

Celulele mezangiale pot elibera la rîndul lor factori de creştere ca şi factorul de creştere insulin-like 1 şi factorul de creştere fibroblastic. De asemenea în proliferarea celulelor mezangiale ar mai interveni interleukina 1 şi interleukina 6. Procesul proliferativ continuă, ulterior fiind dependent în principal de factorul de creştere provenit din plachete. În acelaşi timp este dependent de reglarea autocrină.

Procesul de proliferare ar fi terminat printr-un mecanism necunoscut fiind bănuită intervenţia factorului de creştere şi transformare beta ca şi a unei glicoproteine extracelulare definită SPARC/osteonectin (Johnson şi colab.).

Leziunea celulelor mezangiale în cursul procesului inflamator se face de regulă pe aceleaşi căi ca şi a celulelor endoteliale şi epiteliale. Celulele mezangiale sînt însă mult mai sensibile ca şi celelalte la acţiunea factorilor oxidanţi. Recent, a fost identificat prin intermediul tehnicilor de imunofluorescenţă cu anticorpi monoclonali la nivelul mezangiului un antigen propriu definit IG 10. Acesta creşte cantitativ în GN proliferative şi GN membranoproliferative.

Proliferarea anormală a celulelor mezangiale reprezintă o consecinţă a inflamaţiei glomerulare. Ea poate duce la depunerea de matrice extracelulară cu scleroza sau cicatrizarea glomerulului. În cursul procesului de vindecare se produce o autolimitare a proliferării mezangiale urmate de mezangioliză.

Un rol ar reveni procesului de apoptoză care ar permite glomerului cu hiperplazie să revină la normal.

Apoptoza reprezintă procesul de moarte celulară programată. Alterarea procesului de apoptoză poate promova cicatrizarea rinichiului.

În boli renale diverse se întîlneşte procesul de glomeruloscleroză. În acest proces intervin şi celulele mezangiale care produc atît colagen I şi III.

În cursul glomerulonefritelor consecutiv inflamaţiei are loc un proces de remodelare care duce la expansiunea mezangială şi cicatrizarea glomerulară. Aceasta poate progresa independent de tipul de leziune glomerulară chiar după terminarea stimulului iniţial.

Procesul se află sub influenţa a numeroase citokine, dintre care un rol important ar reveni factorului de transformare al creşterii. El ar interveni după Border prin:
– stimularea producţiei moleculelor matricei extracelulare;
– inhibă enzimele care degradează moleculele matricei;
– creşte expansiunea fenotipului receptorilor matricei.

Producerea excesivă a matricei este caracteristică glomerulosclerozei diabetice. În diabet hipertrofia glomerulară, expansiunea mezangială şi îngroşarea MB glomerulare conduc către glomeruloscleroză cu proteinurie şi scăderea filtrării glomerulare.

O leziune primară care modifică tipul metabolic şi secretor al celulelor glomerulare, între care şi cele mezangiale, sau a fibroblaştilor din interstiţiu ce invadează zona, conduce la o alterare a compoziţiei matricei extramezangiale. O creştere a producţiei ei sau o diminuare a scindării proteolitice din mezangiu determină o creştere a componentelor matricei extramezangiale.

Celulele mezangiale vor răspunde prin proliferarea sau prin alterarea prototipului lor cu modificări ale răspunsului la autocoizi ca şi în producerea matricei extracelulare.

Ca urmare, matricea extracelulară se va depune aparent neregulat ceea ce va caracteriza procesul cronic al cicatrizării glomerulare (Sterzel B.R.).

Unii factori ca şi HTA sistemică cresc presiunea la nivelul capilarului glomerular şi proteinuria, fiind implicaţi în dezvoltarea glomerulosclerozei. Factorul de creştere insulinic I poate contribui la dezvoltarea sclerozei glomerulare prin stimularea sintezei microvasculare de colagen şi proteoglicani. Încă nu este precizat dacă dezvoltarea glomerulosclerozei este indusă de stimulul proliferării celulei mezangiale şi/sau expresia genei colagenului sau prin hiperfiltrarea glomerulară cronică şi creşterea presiunii transcapilare.

Angiotensina II creşte activitatea fagocitară a macrofagelor.

Depunerea în cantitate crescută de macromolecule, în parte în relaţie cu angiotensina II, urmată de fagocitoza lor de către celulele mezangiale, reprezintă un pas intermediar care duce la scleroza glomerulară (Klahr S. şi colab.). Totuşi importanţa fagocitozei mezangiale în relaţie cu materialul inclus în matricea mezangială în progresiunea nefropatiilor glomerulare este greu de apreciat (Iskawa şi Harris).

Procesele de coagulare sînt incriminate în producerea leziunilor renale mediate imunologic. Homeostazia coagulării la nivel glomerular este rezultatul unui echilibru dintre factorii cu priorităţi protrombotice (procoagulante, antifibrinolitice) şi cei cu proprietăţi antitrombotice (anticoagulante, fibrinolitice). Aceştia ar putea acţiona local asupra căilor coagulării plasmatice şi a fibrinolizei (Kanfer). Un rol important în acest proces revine endoteliului glomerular. În unele condiţii, reacţii procoagulante obişnuite ce pot lua naştere la nivelul suprafeţei endoteliale sînt contrabalansate de mecanisme anticoagulante.

Activarea sistemului de coagulare în nefropatiile de natură imună este în strînsă relație cu procesul inflamator renal. Depunerea CI în cantitate crescută sau formarea lor în situ duce la expunerea situsurilor încărcate negativ de la nivelul MB glomerulare, proces care determină activarea factorului Hageman. Activarea acestuia se produce şi datorită produşilor de distrucţie tisulară, intervenţiei sistemului complementar ca şi a colagenului.

În acelaşi timp, celulele polimorfonucleare care infiltrează glomerulul în cadrul procesului inflamator de natură imună, ca şi celulele glomerulare respectiv cele endoteliale duc la o producţie crescută de interleukină I ce produce perturbări de membrană, care la rîndul lor au drept consecinţă o producţie crescută de tromboplastină. Activarea plachetelor are drept rezultat eliberarea factorului III plachetar.

Activarea factorului Hageman şi creşterea producţiei de tromboplastină conduce la formarea de fibrină şi la agregarea plachetară. Formarea şi depozitarea de fibrină în spaţiul Bowman va fi incriminată în formarea semilunelor din spaţiul Bowman. De asemenea aceasta este în strînsă legătură cu procesele intracapilare de tromboză, infarct şi necroză. Cole şi colab. a demonstrat că monocitele din sîngele periferic la bolnavii cu GN lupică proliferativă focală sau difuză prezintă o activitate procoagulantă de tip protrombotic mai mare decît cele provenite de la persoane sănătoase sau de la acelea cu GN de altă etiologie decît cea lupică.

O activitate tromboplastinică crescută la nivel glomerular a fost evidenţiată în GN de natură imună.

Factorul de necroză tumorală favorizează proprietăţile trombogenice prin intermediul creşterii sintezei de tromboplastină şi a inhibitorului activatorului plasminogenului. El ar mai acţiona şi prin scăderea activităţii trombomodulinei (Kanfer). Se ştie că trombomodulina joacă rolul unui receptor glicoproteic pentru trombină, care odată legată catalizează activarea unor factori anticoagulanţi naturali precum proteina C care inactivează factorii V şi VII.

După Ono, în stări patologice se produc modificări ale celulelor endoteliale, reacţiile imune locale sau intervenţia CI duc la eliberarea de IL 1 din monocite macrofage sau din celulele endoteliale. IL 1 ar permite celulelor endoteliale de a induce activitarea unui factor procoagulant tisular determinînd intrarea în acţiune a întregului sistem al coagulării.

Procesele de hipercoagulare ar interveni la nivelul glomerulilor şi în producerea trombozelor intravasculare şi a necrozei fibrinoide care pot fi prevenite prin tratament anticoagulant. Reacţional procesul de coagulare determină o creştere a chemotactismului monocitar care la rîndul său va determina creşterea producţiei de tromboplastină (Haverty T. şi colab.).

În acelaşi timp prezenţa depozitelor de fibrină determină intrarea în joc a mecanismelor de limitare a procesului de coagulare. Se activează reacţia macrofagică şi reacţia fibrinolitică.

Activarea sistemului fibrinolitic determină scindarea fibrinogenului cît şi a fibrinei pe cale enzimatică cu producerea de produşi de degradare ai fibrinei care sînt prezenţi în ser sau sînt eliminaţi în urină. Unii din aceşti produşi de degradare ai fibrinei desfăşoară asupra celulelor mezangiale din cultură o activitate citotoxică.

De altfel, determinarea produşilor de degradare ai fibrinei poate servi ca şi indicator asupra procesului inflamator renal.

De altfel, s-a demonstrat că celulele mezangiale în cultură posedă o importantă activitate antifibrinolitică producînd activatorul tisular al fibrinei într-o cantitate crescută şi într-o proporţie mai redusă al celui de tip urokinazic. Acesta din urmă e produs de către celulele epiteliului parietal glomerular.

Acestora li se opune factorul de necroză tumorală şi trombii care cresc producerea inhibitorului activatorului plasminogenului de tip I de către celulele mezangiale. Trombina ar produce şi o sinteză într-o proporţie redusă a activatorului tisular al fibrinolizei de către celulele mezangiale, fără a contracara efectele antifibrinolitice consecutive unei producţii crescute ale inhibitorului activatorului plasminogenului de tip I. Într-o multitudine de boli glomerulare coagularea intraglomerulară e incriminată în dezvoltarea leziunilor glomerulare. Imunofluorescenţa demonstrează frecvent depozite de antigen înrudit cu fibrina alături de imunoglobuline şi complement în glomeruli.

În cadrul sindromului nefrotic se constată şi alte tulburări ale hemostazei ca şi trombocitoza şi creşterea agregării plachetare, creşterea nivelului factorilor V, VIII şi a fibrinogenului. După Kanfer, se constată că scăderea nivelului anticoagulanţilor naturali, proteinei libere S şi a antitrombinei III e compensată prin creşterea nivelului alfa-2-macroglobulinei şi de scăderea activităţii fibrinolitice. Intensitatea procesului de hipercoagulabilitate este în relaţie cu hipoalbuminemia care ar stimula sinteza procoagulanţilor. Ar exista o pierdere urinară a anticoagulanţilor.

Glomerulii izolati din glomerulonefrita umană cu semilune ca şi cei din glomerulonefrita toxică la iepure şi GN autoimună indusă prin $HgCl_2$ la şobolani produc o activitate crescută procoagulantă (Kanfer). Mai multe studii secvenţiale ale GN prin $HgCl_2$ au evidenţiat că depunerea de factori procoagulanţi, proteinuria şi depunerea fibrinei la nivel glomerular coincid ca intensitate maximă cu cea a evoluţiei bolii, presupunînd că leziunea glomerulară indusă imunologic ar interveni activînd calea intrinsecă a coagulării.

Prin studii în microscopie electronică Ono T. şi colab. au identificat structuri antigenice înrudite cu fibrina în cantităţi mari la nivelul endoteliului renal la pacienţii cu glomerulonefrită membranoasă ce sugerează că în această afecţiune procesul coagulării se desfăşoară la nivelul endoteliului. Dispoziţia antigenului înrudit cu fibrina e semnalată într-o proporţie redusă la nivelul depozitelor subendoteliale ceea ce presupune o penetrare dificilă la acest nivel.

În GN cu depozite de IgA depozitele mezangiale electronodense prezintă o cantitate importantă de antigen înrudit cu fibrina.

Endoteliul participă în reacţiile procoagulante. La nivelul suprafeţelor endoteliale nemodificate, reacţiile procoagulante sînt contrabalansate de mecanisme anticoagulante. Atunci cînd există leziuni ale celulelor endoteliale prin prezenţa CI, reacţiile imune locale ar duce la eliberarea interleukinei I de la nivelul monocitelor/macrofagelor sau de la nivelul celulelor endoteliale, fapt care va permite celulelor endoteliale de a induce o activitate procoagulantă care, prin iniţierea coagulării, va duce la formarea fibrinei. De altfel, GN membranoasă s-ar complica mult mai frecvent cu tromboza venei renale comparativ cu alte afecţiuni glomerulare.

În GN proliferativă extracapilară depozitarea de fibrină este asociată cu o infiltraţie glomerulară monocitară importantă. Glomerulii acestor bolnavi ar conţine o activitate procoagulantă crescută cu caractere funcţionale ale factorului tisular monocitar. După Atkins R.T. şi Holdsworth, S.R. monocitele ar induce depozitarea de fibrină prin expresia activităţii procoagulante. (Atkins, Holdsworth). Se induce astfel o coagulare locală.

În GN proliferativă extracapilară inhibitorul activatorului plasminogenului, care este absent în glomerulii normali, este prezent în semilunele extracapilare în asociere cu fibrina, inhibitorul fibrinolitic, putînd să contribuie la persistența fibrinei extracapilare (Kanfer). Procesul de coagulare se observă în cantitate foarte mică în depozitele din microscopia electronică și la pacienții cu proteinurie ortostatică și hematurie recurentă benignă.

Plachetele ar interveni și ele în procesele inflamatoare renale de natură imună, ele fiind activate prin intermediul produșilor de degradare ai fibrinei, al CI, cît și al colagenului subendoteliale. De altfel, se consideră că localizarea CI la nivelul endoteliului vascular ar fi mediată de către plachete.

Glomerulii și celulele mezangiale sintetizează factorul de activare plachetară care are un rol proagregant cît și vasoconstrictor.

Factorul activator este implicat ca și un mediator al reacțiilor inflamatoare glomerulare. Studiile experimentale efectuate de Perico N. și Remuzzi G. au demonstrat în nefrita toxică la iepure prezența factorului de activare plachetară prin inhibiția activității acestuia la nivelul receptorului prin intermediul antagoniștilor față de acești receptori. (Perico și Remuzzi).

Modificările polianionului glomerular de la nivelul membranei bazale sau al membranei plasmatice a celulelor endoteliale ar duce la o activare trombocitară, ca de altfel și a adezivității. Proliferarea celulelor endoteliale ar avea loc consecutiv răspunsului față de factorul de creștere plachetar. La rîndul lor celulele mezangiale și endoteliale ar sintetiza și o serie de mediatori printre care factorul de activare plachetară și factorul de creștere plachetară.

Factorul de agregare plachetară induce la rîndul său producerea de prostaciclină de către glomeruli ce joacă rolul unui mecanism compensator, opunîndu-se efectelor acestuia.

Celulele endoteliale posedă și o activitate adenozindifosfatazică care determină o acțiune antiagregantă. Se știe că factorul von Willebrand joacă un rol important în adeziunea plachetelor în regiunea subendotelială după lezarea vasculară. În același timp este o proteină care transportă factorul VIII.

S-a demonstrat prezența factorului Willebrand și a factorului VIII la nivelul endoteliului și a mezangiului la bolnavii cu GNLM, GNM și NG IgA. După Ono și colab., endoteliul vascular glomerular ar fi sediul activării coagulării cît și a agregării plachetare în cursul leziunilor peretelui capilar glomerular.

În producerea proceselor inflamatoare renale ar interveni mai multe amine și peptide. Histamina și serotonina sînt principalele amine cu rol vasodilatator, în timp ce dintre peptidele cele mai cunoscute se menționează cele care aparțin sistemului kalikreinic. Acestea acționează în strînsă relație cu sistemul coagulării sîngelui și cu cel complementar.

În sindromul nefrotic cu leziuni minime activarea unui factor plasmatic kalicrein-like asociat cu o activitate vasculară crescută în relație cu lezarea MB, are drept rezultat inducerea proteinuriei (Bakker W.W. și colab.). Eliminarea urinară a kalicreinei este scăzută la bolnavii cu GN proliferativă, în timp ce în sindromul nefrotic asociat cu leziuni variate (minime, proliferative, membranoase și mezangiocapilare) valorile sînt crescute (Cummings A.A. și Robson J.J.).

SISTEMUL PROSTAGLANDINIC

Intervine în procesul inflamator renal de natură imună. Glomerulul produce mai multe tipuri de prostaglandine (PG): PGE_2alfa, PGI_2, tromboxan A_2 (TxA_2).

Culturile de celule epiteliale glomerulare și mezangiale au evidențiat producerea de PGE_2, PGI_2, TxA_2 și leucotriene.

PG ar interveni în mecanismele de autoreglare circulatorii de la nivelul rinichiului. PGE cu rol vasodilatator ar contracara acțiunea vasoconstrictoare a angiotensinei II.

PGI_2 și PGE_2 cresc permeabilitatea glomerulară pentru proteine. Tromboxanul ar stimula activitatea plachetară.

Studiile experimentale au demonstrat participarea prostaglandinelor în reacțiile inflamatorii din nefropatiile glomerulare.

Astfel, în GN experimentală indusă prin CI s-a observat un efect protectiv al dietei bogate în acid linoleic care este substratul formării acidului arahidonic precursor al PG.

Dieta bogată în acizi grași Omega 3 care sînt prezenți în uleiul de pește inhibă producția de către celulele endoteliale a factorului de creștere derivat din plachete.

S-a observat că șobolanii cu nefrectomie subtotală supuși unei diete bogate în acid linoleic prezintă o diminuare a ratei de creștere a creatininei serice, o proteinurie mai redusă și dezvoltă o glomeruloscleroză mai puțin marcată ca animalele martor. S-a demonstrat că aceste animale, în special în asociere cu o dietă săracă în proteine, prezintă o creștere marcată a producției de PGE_2 de către celulele lor glomerulare în cultură. De asemenea, la șobolanii cu ablație subtotală renală cu dietă restrictivă în acid arahidonic și linoleic s-a observat un proces de glomeruloscleroză mai pronunțată ca la martori, concomitent cu diminuarea eliminării urinare a PGE_2 (Schreiner G.F.).

PGE ar interveni în modularea reacțiilor inflamatorii imune, fapt demonstrat de studii experimentale atît în nefrita prin CI cît și în cea prin ser nefrotoxic. Ar modula atît producerea de anticorpi nefritogeni cît și localizarea CI (Wilson C.).

La om s-a evidențiat reducerea excreției de PGE_2 în GNA poststreptococică.

Indometacina, un inhibitor al ciclooxigenazei, are un efect antiproteinuric atît în unele nefrite induse experimental ca și nefrita Heymann cît și în unele nefropatii umane însoțite de proteinurie. Efectul ar putea fi atribuit interferării metabolismului prostaglandinic.

Utilizarea directă a PGE cu rol vasodilatator în nefropatii a dus la ameliorări ale clearance-ului cu creatinină la bolnavi cu GN cronice ca și în caz de GN rapid progresivă (Niwa T. și colab.).

Acțiunea leucotrienelor în cursul proceselor inflamatorii renale din glomerulopatii este complexă.

Ea este în relație cu prezența de receptori pentru leucotriene la nivelul rinichiului. Astfel s-au evidențiat receptori pentru leucotriena D_4 la nivelul celulelor mezangiale.

S-a observat o multitudine de acțiuni la nivel renal ale diverselor leucotriene.

Leucotriena C_4 poate determina proliferarea celulelor mezangiale. Leucotriena D_4 are un efect vasoconstrictor la nivelul arteriolei eferente.

Leucotriena E_4 poate determina la nivelul endoteliului modificări sub forma unor găuri.

Leucotriena D_4 intervine ca şi un agent chemotactic stimulînd adeziunea neutrofilelor de endoteliul vascular, migraţia celulară către spaţiile extravasculare, crescînd şi permeabilitatea vasculară. (Sirois P.)

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ (GNA)

Are o etiologie complexă. Cel mai frecvent ea se întîlneşte după o infecţie streptococică. Sînt întîlnite GNA după infecţii nestreptococice ca, de exemplu, după infecţii bacteriene, virale, parazitare. Bolile de sistem şi în special LED se manifestă frecvent ca şi o glomerulonefrită acută, mai rar GNA poate apare în vasculite, purpură Schönlein-Henoch şi sindromul Goodpasture.

GNA poate fi întîlnită şi în cursul GN proliferative mezangiale. Boala Berger şi GN membrano-proliferativă pot să se manifeste ca şi o GNA (Mann şi Nielson).

GNA este considerată ca o boală mediată prin intermediul CI.

S-au evidenţiat complexe imune circulante conţinînd imunoglobuline IgG şi C3. Unele studii au evidenţiat antigen streptococic în compoziţia CI (Friedman J. şi colab.).

Inconsecvent s-au relevat antigene nestreptococice în mezangiu şi în biopsiile timpurii de către Lange şi colab., rezultate neconfirmate de alţi autori.

S-a emis ipoteza şi a medierii leziunilor renale în GNA prin intermediul complexelor imune formate in situ, antigenul streptococic de natură cationică reacţionînd ca antige.. ,plantat ce fixează anticorpii circulanţi de regulă de tip IgG (Vogt A. şi colab.).

Gallo G.R. şi Emancipator atribuie un rol important în patogenia glomerunefritei postinfecţioase fenomenelor de autosensibilizare.

Astfel, în GNA s-au evidenţiat anticorpi faţă de proteoglicani de tip heparan sulfatul, laminina şi fragmentele de colagen tip IV. Aceştia au rezultat consecutiv leziunilor inflamatorii tisulare ce au permis relevarea antigenelor cu formarea de anticorpi faţă de ele. Neuraminidaza streptococului va acţiona asupra zonelor bogate în acid sialic de la nivelul celulelor endoteliale şi epiteliale glomerulare ca şi asupra imunglobulinelor. Ca urmare se vor dezvolta autoanticorpi faţă de antigenul glomerular ca şi anticorpi faţă de imunoglobuline. De altfel şi autoanticorpii din GN poststreptococică pot prezenta reacţia încrucişată faţă de determinanţi antigenici de pe membrana bazală ca şi de la nivelul streptococului (Saxena şi colab.).

S-a demonstrat că anticorpii monoclonali faţă de streptococi reacţionează cu membrana bazală glomerulară. În acelaşi timp anticorpii monoclonali faţă de membranele plasmatice ale rinichiului uman care sînt reactivi cu o proteină de 45 KA din glomeruli reacţionează de asemenea cu proteina M a streptococului. O secvenţă comună structurală a fost observată între o porţiune a proteinei şi a unor tulpini de streptococ şi glomerulii normali. De asemenea s-a observat o asemănare a epitopilor de la nivelul proteinei M şi cei de la nivelul glomerulilor umani şi ai miocardului. Se realizează un fenomen de mimetism molecular.

Leziunea glomerulară acută incriminează o reţea complexă de citokine şi inhibitori ai creşterii. Dintre aceştia, un rol esenţial ar reveni factorului de creştere derivat din plachete care este sintetizat de către celulele endoteliale şi mezangiale ce acţionează ca şi mitogen, precum şi factorului de creştere şi transformare beta ce intervine ca un activator al depunerii extracelulare la nivelul matricei (Fine şi Norman).

De altfel, principalele tipuri de celule care intră în compoziţia glomerulului respectiv celulele endoteliale, epiteliale şi mezangiale sintetizează o multitudine de citokine care participă la procesul inflamator. Ar interveni şi alţi factori ca şi factorul de creştere asemănător insulinei/insulin-like growth factor, precum şi alte interleukine ca şi factorii de stimulare ai coloniilor, factorul de necroză tumorală ca şi un material asemănător heparinei.

După Fine şi Norman, glomerulul va răspunde la aceşti stimuli prin hipertrofie şi hiperplazie. Studiile experimentale au demonstrat rolul factorului de creştere derivat din plachete în GN proliferativ mezangială, în timp ce factorul de creştere tumorală beta se leagă de celulele endoteliale, epiteliale şi mezangiale inhibînd creşterea (Fine şi Norman).

SINDROMUL NEFROTIC IDIOPATIC CU LEZIUNI MINIME (SNLM)

SNLM reprezintă o afecţiune în care se incriminează patogenia imună.

Studiile de imunofluorescenţă nu au relevat în mod uzual depuneri de imunoglobuline şi complement. Doar unele observaţii speciale au semnalat astfel de depozite. În acelaşi timp, unele modificări întîlnite în serul bolnavilor cu leziuni glomerulare mediate imunologic, ca de exemplu scăderea fracţiei C3, lipsesc în majoritatea cazurilor.

Patogenia imună a SNLM este bine susţinută de asocierea acestuia cu atopia ca şi răspunsul bun la tratament corticoterapic şi la terapia cu medicamente citotoxice alkilante.

Boala se caracterizează prin pierderea polianionului glomerular şi fuziunea podocitelor glomerulare. Numeroase studii s-au adresat în principal imunităţii celulare şi au evidenţiat modificări ale limfocitelor T şi B. Limfocitele T prezintă unele modificări ca şi scăderea numărului limfocitelor T miu şi T gama, modificarea răspunsului imun al limfocitelor T in vitro la concanavalină şi fitohemaglutinină, limfocitele T de tip supresiv inhibă răspunsul proliferativ celular al limfocitelor acestor bolnavi stimulate prin mitogeni, modificarea reactivităţii celulare la antigenele renale. Limfokinele produse de limfocitele T modifică conţinutul în polianioni ai glomerulilor, iar eliberarea de mediatori vasoactivi de către mastocitele sau bazofilele sensibilizate prin IgE pot să modifice permeabilitatea glomerulară ducînd la depunerea de CI în cantitate crescută în glomeruli. Limfocitele T produc un factor de permeabilitate vasculară care ar fi responsabil de proteinuria din cadrul SNLM.

Schnaper şi Aune au identificat în urina bolnavilor cu SNLM ca şi a altor bolnavi cu SN care răspund la steroizi o limfokină pe care au definit-o ca şi o substanţă solubilă supresoare a răspunsului imun: limfokină care este capabilă să suprime reactivitatea imună in vitro. Corticoizii suprimă eliminarea acestei limfokine (Schnaper H.V., Aune T.M.).

Plasma bolnavilor cu SNLM aflată în activitate inhibă producţia factorului de permeabilitate vasculară (Tomizawa şi colab.). Se constată o diminuare a producţiei cît şi a răspunsului limfocitar la interleukină (IL-2) (Hinoshita F. şi colab.).

Limfocitele pacienţilor cu SNLM incubate în cultură cu celulele renale epiteliale demonstrează o citotoxicitate mai mare decît cea a pacienţilor cu GN proliferative sau a subiecţilor de control. Limfocitotoxinele au fost identificate în serul unora din aceşti pacienţi (Bakker W.W. şi Van Luijk W.H.Y.).

În faza de activitate a bolii cresc semnificativ atît limfocitele Be cît şi B gama, respectiv cele producătoare de imunoglobulinele E şi G. IgE seric creşte în timp ce IgG seric are o tendinţă de scădere (Asamoto T. şi colab.).

Dall Aglio P. şi colab. au evidenţiat în SNLM un defect selectiv al limfocitelor B periferice care prezintă la suprafaţa membranei IgG şi care pot să se transforme în plasmocite secretoare de IgG datorită perturbării funcţiei limfocitelor T.

S-au observat valori crescute ale imunoconglutininelor fapt ce presupune activarea in vitro a complementului, deşi nivelul seric al acestuia nu este modificat.

Recent au fost emise şi alte ipoteze privind patogenia SNLM. Astfel s-a incriminat după Sewell R.F. şi Short C.D.:

– reducerea încărcăturii efective la nivelul situsurilor anionice prin depunerea de polication circulant;

– încărcătura negativă este îndepărtată prin acţiunea unor enzime care degradează moleculele anionice;

– producerea de molecule ce realizează încărcarea MB glomerulare este redusă permiţînd mecanismelor normale de degradare să reducă această încărcătură. Aceste ipoteze se află în studiu (Sewell R.F. şi Short C.D.).

SCLEROZA GLOMERULARĂ FOCALĂ (SGF) (SINONIM GN CU HIALINOZĂ SEGMENTALĂ ŞI FOCALĂ (GNHSF)

GNHSF reprezintă o afecţiune în care patogenia nu este încă elucidată, fiind incriminată în baza unor observaţii, intervenţia unor mecanisme imunitare.

Astfel, imunofluorescenţa relevă depozite de IgM, C3 şi Clq de tip granular de regulă la nivelul regiunilor de scleroză focală unde se depun nodular.

Este pusă în discuţie ipoteza dacă depunerea acestora duce la dezvoltarea leziunilor morfologice sau dacă leziunile morfologice sînt primare ducînd la fixarea IgM, C3 şi Clq (Glassock şi colab.).

Studiile lui Gephardt G.N. şi colab. au demonstrat, utilizind tehnica imunperoxidazei în identificarea depozitelor imune la bolnavii cu GNSF, prezenţa de depozite mici granulare de IgM şi C3 la nivelul glomerulilor optic normali cit şi la nivelul segmentelor sclerozante glomerulare. Acestea ar sugera că depozitele din glomerulii normali ar preceda scleroza segmentală (Gephardt G.N. şi colab.).

Se consideră că iezarea microcirculaţiei renale prin procese neimunologice reprezintă un mecanism care duce la alterarea progresivă a funcţiei renale la pacienţii cu boli renale diverse, realizîndu-se o glomeruloscleroză focală şi segmentală care este adesea însoţită de captarea de hialin (Remke H., Klein P.S.).

După Remke H. şi Klein P.S. în diverse afectări renale fenomenele s-ar desfăşura similar cu cele din nefropatii experimentale. Astfel, modificările adaptative consecutive unei pierderi a unui număr important de nefroni vor duce la vasodilataţie intrarenală ce are drept consecinţă creşterea presiunii capilarelor glomerulare şi a fluxului plasmatic ce determină o hiperfiltrare compensatorie; creşterea volumului glomerular ar determina concomitent cu expansiunea matricei creşterea numărului de celule endoteliale şi mezangiale, fără a creşte concomitent şi numărul de podocite.

Tulburările funcţionale ale celulelor glomerulare care însoţesc hiperfiltraţia vor determina alături de proteinurie şi producerea de microtrombi, microanevrisme, expansiune mezangială şi depunere de hialin (Rennke H.G., Klein P.S.).

GN RAPID PROGRESIVĂ (GNRP)

Se descriu GNRP primitive (idiopatice) şi GNRP asociate cu boli de sistem (vasculite diseminate, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mixtă, sindromul Goodpasture realizat prin anticorpi anti-MB glomerulară, cu hemoragie pulmonară).

După Glassock, în cadrul GN primitive sau idiopatice se distinge un tip patogenic care prezintă anticorpi anti-MB glomerulară, un tip patogenic mediat prin CI şi un al treilea tip cu patogenie neclară (fără depozite de imunoglobuline) în care intervenţia mecanismelor imune nu este demonstrată.

GNRP mediată prin anticorpi anti-MB se caracterizează prin depunerea liniară de IgG de-a lungul MB glomerulare, de-a lungul MB tubulare ca şi prin prezenţa de leziuni de nefrită interstiţială, constatîndu-se la acest nivel şi celule gigante.

În tipul II se incriminează patogenia prin CI pentru care pledează CIC crescute în timp ce C3 prezintă valori scăzute.

Imunofluorescenţa relevă depozite granulare de imunoglobuline şi C3 la nivelul pereţilor glomerulari ca şi la nivelul mezangiului (Glassock şi colab.).

Tipul III prezintă o implicaţie redusă a patogeniei imune; imunofluorescenţa de regulă constată absenţa CI.

Un rol important revine imunităţii celulare. Depunerea de imunoglobuline şi a complementului ar reprezenta un stimul, determină acumularea de monocite şi polimorfonucleare. Macrofagele şi polimorfonuclearele ar trece în spaţiul Bowman prin intermediul MB rupte.

Elementele celulare care intră în compoziţia semilunelor sînt multiple: proliferarea epiteliului visceral şi capsular, monocite şi macrofage.

Rolul macrofagelor în perturbările din GNRP este scos în relief de nefrita imună experimentală la iepure, unde instalarea leziunilor este împiedicată prin utilizarea unui ser antimacrofagic. Formarea semilunelor s-ar datora leziunilor inflamatorii de la nivelul MB glomerulare care vor determina scurgerea fibrinei în spațiul Bowman. Macrofagele atrase la acest nivel vor ingera fibrina suferind o transformare de tip epiteloid. Totodată, activarea macrofagelor va determina la suprafață expresia unui factor tisular procoagulant care va activa calea extrinsecă a coagulării care poate iniția formarea de fibrină în continuare. În același timp, macrofagele vor stimula proliferarea celulelor intrinseci glomerulare (Atkins R.C. și Holdsworth S.R.).

Leucocitele ar reprezinta după Li H.L. mai mult de 60% din totalul celulelor din semilunele active, la bolnavi cu GN cu proliferări extracelulare cu semilune. Acestea ar fi reprezentate de către macrofage (43,1%±5,1%) în principal și într-o proporție mai redusă de către limfocitele T (7,1%±2%). 8% din aceste leucocite au receptori pentru interleukina Il-2. Aceste observații ar pleda pentru faptul că formarea de semilune incriminează recrutarea de macrofage la nivelul glomerulilor prin intermediul limfocitelor T sensibilizate (Li H. L.).

Imunitatea celulară ar juca un rol important în patogenia GNRP cu alterarea funcțională renală.

Imunofluorescența a evidențiat depozite de fibrinogen și fibrină la nivelul semilunelor epiteliale, ca de astfel și printre ansele capilare.

GLOMERULONEFRITELE PROLIFERATIVE MEZANGIALE

Se descriu mai multe tipuri de GN mezangiale. Unele din ele sînt idiopatice, iar altele secundare altor boli: GN postinfecțioasă în curs de vindecare, LED, purpura Henoch-Schönlein, sindromul Alport, sindromul Goodpasture.

În GN proliferativ mezangială idiopatică imunofluorescența aduce în unele tipuri argumente pentru mecanismele patogene mediate imun, evidențiind depozite mezangiale de imunoglobuline sau complement, în timp ce în alte tipuri depozitele de imunoglobuline sînt absente.

Se descriu GN proliferativ mezangiale:
– cu depozite mezangiale preponderent de IgA (nefropatia cu IgA);
– cu depozite preponderent de IgM (nefropatia cu IgM);
– cu depozite preponderent de IgG;
– cu depozite preponderent de C3;
– alte combinații de depozite de imunoglobuline;
– cu absența depozitelor de imunoglobuline.

Dintre acestea mai bine conturate sînt nefropatia cu depozite de IgA și nefropatia cu depozite de IgM.

Nefropatia cu depozite de IgM se caracterizează prin depozite predominent de IgM dispuse difuz sau global la nivelul mezangiului.

Ele se pot asocia cu alte imunoglobuline sau cu diverse fracții ale complementului. Astfel, la puțini bolnavi se observă mici cantități de IgA și/sau de IgG, observîndu-se uneori și depozite de C3 (la 30% din pacienți), ca și depozite de C3 și Clq, ce pledează pentru activarea căii clasice a sistemului complementar.

Depozitele mezangiale de IgM ar proveni prin depunerea de CIC cu o greutate moleculară intermediară, complexe cu exces de antigen ce au afinitate pentru localizarea mezangială.

S-a pus în discuție relația posibilă între GN proliferativă mezangială cu depozite de IgM cu SNLM ca și cu GN cu scleroză segmentală și focală, afecțiuni în care s-au constatat de asemenea depozite ocazionale de IgM.

Unii autori ca și Hirszel și colab. pun problema evoluției GNLM spre GN cu scleroză segmentală și focală fie direct, fie prin intermediul unui stadiu de GN mezangio-proliferativă, ele reprezentînd un spectru al aceleiași boli. Alți autori ca și Habib susțin că alături de această ipoteză există argumente și pentru ipoteza că cele trei afecțiuni ar fi entități distincte.

GLOMERULONEFRITA CU DEPOZITE DE IgA

Reprezintă o GN proliferativă glomerulară cu depozite predominente de IgA la nivelul mezangiului glomerular.

Există o GN primitivă cunoscută ca și boala Berger, ca și unele nefropatii în care se întîlnesc depozite predominente de IgA: nefropatia din purpura Henoch-Schönlein, cea din cadrul hepatopatiei etanolice, nefropatia din LED (Van Es. A., L. Valentijn R.M.).

Boala este în relație cu episoade infecțioase localizate la nivelul mucoaselor predominent respiratorii și mai rar digestive și urinare. Factorii genetici joacă de asemenea un rol important. S-a evidențiat o incidență crescută a antigenelor HLA-B35, DR4 la acești bolnavi. Prezența antigenului DR4 ar fi în relație cu un prognostic mai bun (Woodroffe A.J.).

Bolnavii prezintă depozite de IgA la nivelul mezangiului, asociate cu depozite de IgG, C3 și de IgM, prezența de valori crescute ale IgA polimeric în ser, ca și a CIC care conțin IgA, unele din ele legînd conglutinina, iar altele C3d.

Bolnavii cu nefropatie cu depozite de IgA ar prezenta o funcție macrofagică deficitară, fiind evidențiat și un clearance întîrziat al CIC.

Examenele în imunofluorescență relevă uzual depozite de C3 și properdină la nivelul mezangiului dispuse după un model similar cu IgA. În același timp depozitele de proteine Clq și C4 sînt în mod obișnuit absente. Aceste date ar pleda pentru rolul patogenic al căii alterne în nefropatia cu IgA (Wyatt). Studiile lui Wyatt și colab. au constatat totuși la bolnavii cu IgA și activarea căii clasice a complementului la 20% din cazuri. Activarea sistemului complementar în nefropatia cu IgA este relevată și de prezența produșilor de scindare ai lui C3 în ser, C3c și C3d.

S-a semnalat și o capacitate scăzută a serului pacienților cu nefropatie cu depozite de IgA de a solubiliza depozitele imune glomerulare (Woodroffe A.J.).

Studiile lui Hene R.J. și colab. n-au evidențiat un număr crescut de celule producătoare de IgA și în special IgA1 în mucoasa jejunală. Acestea sînt în discordanță

cu constatările altor autori, ca şi cele ale lui Egido, care au relevat valori crescute ale numărului de celule secretoare de IgA în amigdalele pacienţilor cu nefropatie cu IgA. Acest fapt ar fi în concordanţă cu observaţiile clinice în care s-a observat relaţia dintre simptomele acestei nefropatii, în primul rînd hematuria, şi infecţiile tractului respirator, fără a exista o corelaţie cu infecţiile aparatului digestiv (Hene J. şi colab.; Egido şi colab.).

Disfuncţia sistemului imun al mucoaselor ar interveni în producerea NG IgA asociată cu consumul de alcool. În acest sens ar pleda studiile experimentale efectuate la şobolan de către Smith şi colab.

După Woodroffe A.J. în nefropatia cu depozite de IgA se constată intervenţia a cîtorva mecanisme ale imunităţii celulare incriminate în producerea de IgA în cantitate crescută: activitatea limfocitelor T supresoare specifice este defectuoasă;

– o creştere a activităţii specifice IgA a limfocitelor T helper;
– hiperreactivitate a limfocitelor B specifice IgA;
– o stimulare de către macrofage a producţiei crescute de IgA (Woodroffe A.J.).

Este interesant de semnalat că nu se constată în general o relaţie între nivelul seric al IgA şi evoluţia bolii.

Nefropatia cu depozite de IgA se poate însoţi de o proliferare extracapilară cu formarea de semilune cînd boala are o evoluţie severă, rapid progresivă.

În GN IgA se evidenţiază şi o infiltraţie de monocite/macrofage. Ea este mai puţin evidentă cînd hipercelularitatea este minimă la nivelul mezangiului şi importantă cînd această hipercelularitate este marcată. Se poate produce şi o infiltrare cu monocite/macrofage şi în interstiţiu, în special în jurul glomerulilor sclerozanţi.

Monocitele/macrofagele ar putea juca un rol important în progresiunea hipercelularităţii mezangiale, scleroza glomerulară şi leziunile interstiţiale din nefropatia cu depozite de IgA.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ (GNM)

Reprezintă o entitate anatomo-clinică manifestată prin proteinurie, cel mai frecvent luînd tabloul SN, iar morfopatologic printr-o îngroşare difuză a peretelui capilar în microscopie optică care are corespondent în microscopia electronică depozite electrondense subepiteliale (Mann şi Neilson).

Mezangiul poate prezenta uneori hipercelularitate discretă sau aceasta, cel mai frecvent, poate lipsi.

Se cunosc GN membranoase idiopatice şi GN membranoase secundare (LED, postmedicamentoase, boli infecţioase, diverse neoplasme etc.).

Examenul în microscopie optică relevă îngroşarea difuză şi uniformă a peretelui capilar, impregnarea argentică relevînd depozite epimembranoase şi intramembranoase. Microscopia electronică evidenţiază depozite electrodense pe MB sau în interiorul ei.

CI sînt implicate în patogenia GNM, imunofluorescenţa relevînd depozite granulare de imunoglobuline şi complement. Depozitele de IgG sînt constante, dispuse uniform de-a lungul capilarelor glomerulare alături de care se află cu o dispoziţie

mai puţin uniformă depozite de C_3. Mai rar se evidenţiază depozite de IgA, IgM, Clq, C_4 şi uneori C_3d. În 20% din cazuri se semnalează şi depozite de fibrină (Cameron).

Depozitele de Ig şi C corespund de regulă celor din imunofluorescenţă. Ele ar proveni după Glassock şi colab. prin mai multe mecanisme:

– prin depunere de CIC compuse dintr-un anticorp de tip IgG şi un antigen endogen (normal tisular) sau exogen (viral). Totuşi se evidenţiază valori normale ale lui C3, C4 şi chiar ale lui C3d la majoritatea bolnavilor, CIC fiind raportate doar într-o incidenţă redusă la aceşti bolnavi, motiv pentru care s-a opiniat pentru cel de al doilea mecanism;

– formarea de CI „in situ", anticorpii circulanţi reacţionînd cu un antigen glomerular intrinsec dispus de-a lungul laminei rara externa. Leziunile asemănătoare cu cele ale nefritei pasive Heymann au dus la încercări de a pune în evidenţă un antigen tubular renal. Dacă unele studii ca şi cele ale lui Naruse şi colab. au evidenţiat un antigen tubular asociat marginii în perie comparabil cu cel incriminat în nefrita Heymann, alte studii ca şi cele ale lui Collins A.B. şi colab. nu l-au putut pune în evidenţă;

– formarea de CI in situ prin reacţia anticorpilor circulanţi cu un antigen extrinsec „plantat" (Glassock şi colab.). Astfel, după Batsford şi colab. antigenul cationic capturat la nivelul MB duce la atracţia anticorpilor de tip anionic circulanţi.

În acest sens ar pleda constatarea freevenţei crescute ale IgG 4 dotate cu proprietăţi cationice în depozitele imune din glomeruli la bolnavii cu GN membranoasă. Astfel Doi T. şi colab. utilizînd anticorpi monoclonali marcaţi au constatat depozite predominente de IgG_4 de-a lungul anselor capilare la toţi bolnavii cu GN membranoasă studiaţi alături de IgG_1 aflat în cantităţi mult mai mici.

Alte modificări imune implicate în patogenia GN membranoase ar consta din diminuarea receptorilor de tip C3b la nivelul glomerulului, activarea locală la nivel glomerular a sistemului complementar prin depozite formate in situ ca şi creşterea subpopulaţiei limfocitare B producătoare de IgG (Peterson E.F., Toni Y. Yamada).

La 45% din bolnavii cu GNM se constată eliminări crescute de C3dg care se corelează cu activitatea bolii. De asemenea se constată şi eliminari crescute ale C_5b–$_9$ (Coupes). C_5b–$_9$ ar avea după Couser un rol important de mediator iniţial al leziunii glomerulare care determină proteinuria. Măsurarea eliminării urinare a lui C_5b–$_9$ ar putea constitui un index al activităţii bolii (Couser şi colab.).

În cadrul GN membranoase au fost semnalate şi modificări ale imunităţii celulare constînd din scăderea limfocitelor T în sînge, diminuarea reacţiei de hipersensibilitate tardivă, creşterea activităţii limfocitelor supresoare şi afectarea transformării blastice la mitogeni (Alexopoulos E. şi colab.).

Alexopoulos E. şi colab. consideră că în iniţierea bolii joacă un rol major atît mecanismele imunităţii celulare cît şi cele umorale, în timp ce evoluţia către insuficienţă renală pare a fi determinată în principal de mecanismele imunităţii celulare. El apreciază că infiltratul celular mononuclear joacă un rol determinant în patogeneza GN membranoase (Alexopoulos E. şi colab.).

Au fost evidenţiate la bolnavi cu GN membranoasă prezenţa de antigene de histocompatibilitate HLA-DR3 cu o freevenţă crescută, respectiv 75% din cazuri, fapt care ar pleda pentru implicarea mecanismelor imune în această boală (Dyer şi colab.).

GLOMERULONEFRITA MEMBRANO-PROLIFERATIVĂ (GNMP)

Reprezintă o GN în care proliferarea mezangială este însoțită de îngroșarea MB, tabloul biologic fiind dominat de tulburări ale sistemului complementar.

GNMP poate să fie idiopatică sau secundară, ca de exemplu în LED sau în crioglobulinemia esențială. Există trei tipuri de GNMP:

– Tipul I care se traduce prin depozite mezangiale și subendoteliale vizibile în microscopia electronică, concomitent cu o proliferare mezangială.

– Tipul II în care prodomină depozite intramembranoase la nivelul MB. Se traduce prin îngroșarea peretului capilar și creșterea matricei și a celularității mezangiale.

– Tipul III se caracterizează în microscopia electronică prin prezența unei asocieri a depozitelor mezangiale subendoteliale și subepiteliale cu proliferarea celulelor mezangiale.

Sistemul complementar este afectat variabil în cele trei tipuri de boală. Modificarea comună e reprezentată de prezența depozitelor masive de C3 dispuse granular la nivelul MB, asociate cu depozite de properdină. În același timp, depozitele componentelor căii clasice a complementului ca și C1 și C4 sînt numai rareori semnalate (Burkholder).

Se observă în imunofluorescență și depozite de Ig, predominent IgG și IgM. În serul sanguin se pun în evidență frecvent CIC și crioglobuline. Tabloul biologic este dominat așa cum s-a enunțat mai sus de hipocomplementemie care are la bază în principal scăderea valorilor C3, fapt care se datorează atît diminuării sintezei sale, cît și în principal scindării acestuia.

După West ar fi prezente trei cauze de hipercatabolism al lui C3:

a) Activarea căii clasice a complementului posibil în relație cu CIC. Ea este observată în GNMP tipul I.

b) Autoanticorpii care sînt definiți ca și factorul 3 nefritic ce reacționează cu convertaza căii alterne a lui C3, respectiv C3bBb. Ea este întîlnită în GNMP tipul II. Ca urmare C3 este scăzut constant, factorul B este diminuat moderat, iar catabolismul lui C5 este normal.

c) Autoanticorpii care sînt definiți ca și factorul nefritic al căii terminale a complementului. Aceștia sînt întîlniți în 29% din bolnavii cu GNMP tipul I, dar și la bolnavii cu GNMP tipul III. Se constată o diminuare a factorilor C6, C7 și C9.

S-a mai evidențiat în GNMP o activare a convertazei C_4b_2a prin prezența unui factor de tip imunoglobulinic ce joacă un rol de autoanticorp ce o stabilizează, factor definit ca și factor C_4 nefritic (West).

În **GNMP tipul I** se incriminează o patogenie mediată prin intermediul CIC. Valorile scăzute ale lui C4 concomitent cu cele ale lui C3 și C5 pledează pentru GNMP tipul I. Imunofluorescența relevă în marea majoritate a cazurilor la nivelul glomerulilor depozite de IgG și C4.

În **GNMP tipul II** se incriminează o afecțiune sistemică, boala avînd o frecvență mare de recidivă la nivelul alogrefei cu prezența de depozite similare la nivelul MB glomerulare. Astfel de depozite au mai fost observate la nivelul capsulei Bowman, MB tubulară renală, splină, la nivelul fundului de ochi.

Se observă prezența factorului 3 nefritic în ser. În rinichi se constată absența de IgG, Clq și C4 în depozitele glomerulare.

În sînge C4 prezintă valori normale, C3 este scăzut, C5 uşor diminuat, cu hipocomplementemie consecutivă.

În GNMP tipul III scăderea complementului se face predominent prin factorul nefritic al căii terminale a complementului.

În GNMP tipul III, C4 este frecvent absent, ca şi IgG în 50% din cazuri. Proliferarea mezangială este mai redusă ca în tipul I. S-a emis ipoteza că modificările MB capilare vor face ca aceasta să devină un activator al căii alterne a sistemului complementar.

Lupoeritematoxiscerita (LED) se caracterizează prin prezenţa fenomenelor autoimune, factorii genetici jucînd un rol important în predispoziţia şi expresia bolii. Factorii de mediu participă şi ei la expresia bolii, în condiţiile perturbării unor mecanisme normale ale autoimunităţii.

De altfel, markerii serologici principali ai bolii sînt reprezentaţi de către anticorpi anti-nucleari multiplii îndreptaţi contra unei game largi de autoanticorpi, dintre care cei mai caracteristici sînt cei faţă de antigenul SM şi ADN dublu helicoidal.

În acelaşi timp are loc o acumulare anormală de CI atît în circulaţie cît şi în ţesuturi, unde vor declanşa un răspuns inflamator. În acelaşi timp în LED există un clearance defectiv al CI mediat de către receptorii C3b splenici (Manolios N. şi Schrieber L.).

Se constată anomalii celulare importante. Limfocitele T scad ca şi număr, diminuă producerea de limfocite T supresoare, se produce o deprimare a hipersensibilităţii de tip întîrziat ca şi a răspunsului proliferativ in vitro faţă de antigene, diminuă producerea de interleukină II-2.

Ar exista o activitate crescută a limfocitelor T ajutătoare ce s-ar materializa printr-o secreţie crescută de IgG şi de autoanticorpi. Studiile lui Smolen şi colab. au evidenţiat că pacienţii cu raport T4/T8 scăzut au o boală renală severă, limfopenie şi trombocitopenie.

Se constată totodată o hiperreactivitate a limfocitelor B care se manifestă printr-o hiperproducţie de imunoglobuline. Se constată valori crescute ale anticorpilor antilimfocitari care sînt în particular reactivi cu limfocitele T supresoare şi cu cele NK fapt ce va avea drept consecinţă o lipsă de supresie consecutivă a clonelor autoreactive.

Anticorpii anti ADN dublu catenar se corelează cu afectarea renală din LED.

Activarea sistemului complementar permite o apreciere sensibilă a evoluţiei bolii. Determinarea C3d reprezintă un marker sensibil pentru un LED aflat în activitate (Dubin Kerr L. şi colab.). În privinţa leziunilor renale din LED depozitele imune s-ar forma, după Koffler. D. prin depuneri de CI sau prin formarea lor in situ. S-au evidenţiat CI formate din imunoglobuline şi anticorpi antiimunoglobuline (Koffler. D.).

Leziunea renală semnalată cu precădere în LED este reprezentată de către GN proliferativă focală. Depozitele de imunoglobuline şi complement sînt dispuse segmental. Incidenţa acestora ar fi, după Koffler D. şi colab. de 75% din cazurile de LED. Aceasta ar reprezenta o tranziţie către GN proliferativă difuză care se însoţeşte uneori de către un sindrom nefrotic. În cazul nefritei lupice avansate se produce o acumulare masivă de depozite imune subendoteliale.

În ariile de depozitare a CI se evidenţiază depozite ale complexului de atac al membranei.

În GN membranoasă din LED sînt prezente depozite de imunoglobuline şi complement dispuse subepitelial.

Leziunile tubulare se caracterizează prin depozite peritubulare ale complexului de atac al membranei în absenţa celor de CI, fapt ce ar pleda pentru o activare a complexului de atac al membranei independentă de cea prin intermediul CI.

La bolnavii cu GN cu leziuni minime din LED se pot observa depozite de IgG care de regulă nu sînt asociate cu localizarea concomitentă a complexului de atac al membranei.

GN PRODUSE PRIN ANTICORPI ANTI-MB GLOMERULARĂ

Se caracterizează prin severitatea manifestărilor clinice, prin depozitele lineare de imunoglobuline şi complement, iar la nivelul serului se evidenţiază anticorpi anti-MB.

Anticorpii anti-MB sînt incriminaţi în patogenia unor GN ca sindromul Goodpasture şi unele cazuri de GN rapid progresive, ca şi unele nefropatii tubulo-interstiţiale. Ei sînt cel mai frecvent de tip IgG.

Wilson C. menţionează că 70% din bolnavii care prezintă anticorpi anti-MB glomerulară prezintă şi anticorpi anti-MB tubulară. Există o bună corelaţie, după Wilson şi Dixen, între anticorpii circulanţi anti-MB şi depozitele de imunoglobuline dispuse linear de-a lungul MB.

Aceşti anticorpi se mai pot evidenţia şi la nivelul plămînilor şi foarte rar şi la nivelul plexurilor coroide. Antigenul implicat în sindromul Goodpasture a fost recent identificat ca şi o subunitate a domeniului NC1 (necolagenie) al colagenului IV al membranelor bazale (Menard O. şi colab.). Diferenţe în inducerea de leziuni renale şi pulmonare în GN prin anticorpi anti-MB glomerulară ar fi, după Wilson C.B. în relaţie cu accesibilitatea antigenelor reactive, care pot fi influenţate la rîndul lor de factori de mediu ca şi expunerea la hidrocarburi (Wilson C.D.).

Nu este definit rolul imunităţii celulare în medierea GN produse prin anticorpi anti-MB glomerulară. Studiile experimentale au evidenţiat o infiltraţie glomerulară cu limfocitele T precedînd pe cea cu macrofage.

Studiile imunologice au avut implicaţii practice prin aplicarea cu succes a tratamentului corticoterapic, imunosupresor ca şi a plasmaferezei.

Ar exista un număr mare de afecţiuni glomerulare la care patogenia imună ar fi nesigură sau nedeterminată.

Astfel după Burckholder ar exista:

– leziuni glomerulare la care ar exista modificări imune sugestive fără a exista dovezi definitive a patogenezei imune, ca de exemplu leziunile glomerulare din periarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, GN focală şi sclerozantă cu hialinoză, GN asociată cu depozite de tip IgA din cadrul cirozei hepatice;

– boli în care se observă localizări glomerulare ale proteinelor imune sau asociate cu fenomene paraimune, dar în care ar lipsi dovezi clare de patogeneză imună; nefroză lipoidică, amiloidoză, nefropatia diabetică, disproteinemiile şi toxemia gravidică (Burkholder).

Din cele prezentate reiese că, cu toate progresele efectuate în studiul nefropatiilor glomerulare în vederea elucidării patogenezei lor există numeroase lacune.

Mecanismele imune joacă un rol deosebit de important, dar numai parțial clarificat. Alături de acestea intervin probabil și alte numeroase mecanisme patogenice care în multe nefropatii glomerulare le pot întrece ca importanță pe cele de natură imună.

FENOMENE AUTOIMUNE ÎN PATOGENIA GLOMERULONEFRITELOR

În unele nefropatii glomerulare sînt implicate fenomene autoimune. Acestea sînt îndreptate față de numeroase elemente antigenice din glomerulul față de care se produc autoanticorpi. Reacția dintre aceștia poate determina un proces inflamator renal și în special întreținerea și progresiunea acestuia.

În sindromul Goodpasture antigenul identificat este dispus la nivelul domeniului necolagenic al porțiunii carboxilice terminale a lanțului alfa-3 al colagenului IV din MB glomerulară. Față de acesta se formează autoanticorpi cunoscuți ca și anticorpi anti-MB.

Anticorpii pot fi identificați prin tehnici de imunofluorescență la nivelul MB sub forma unor depozite liniare pe preparatele bioptice renale. Ei pot fi identificați în circulație prin tehnici radioimunologice sau ELISA. Ultima metodă permite a evidenția și antigenul incriminat în producerea bolii față de care sînt îndreptați acești autoanticorpi.

Și în alte afecțiuni au fost identificați autoanticorpi îndreptați față de constituenți ai MB.

Astfel, în GN poststreptococică sînt prezenți autoanticorpi față de colagenul IV, laminină și proteoglicani.

Una din cele mai caracteristice afectări de natură autoimună în bolile glomerulare este pusă în evidență în GN membrano-proliferativă. Astfel, în această boală au fost puși în evidență anticorpi față de convertaza C3 a căii alterne a complementului care au fost definiți ca și C3 Nefritic factor.

Și în alte boli glomerulare s-au evidențiat autoanticorpi. Astfel, după Saxena:

– în GN proliferativă primară sînt puși în evidență autoanticorpi față de entactină/nidogen;

– în GN IgA sînt prezenți uneori anticorpi față de un complex IgA-fibronectină;

– autoanticorpi au fost evidențiați față de antigenul C-ANCA în granulomatoza Wegener și în vasculitele primitive ale vaselor mici. În aceste afecțiuni au fost evidențiați autoanticorpi față de antigenul P-ANCA, respectiv mieloperoxidaza leucocitară (MPO).

GN extracapilară cu depozite imune sărace în care erau argumente reduse pentru o participare a mecanismelor imune prezintă autoanticorpi față de proteinaza 3 și mieloperoxidaza leucocitară (MPO) (Saxena) și colab.

În lupoeritematoviscerita sînt descrise fenomene autoimune complexe. Dintre acestea anticorpii antinucleari sînt utilizați pe scară largă în diagnosticul bolii. Nefropatia lupică se însoțește pe lîngă prezența autoanticorpilor antinucleari, și de prezența

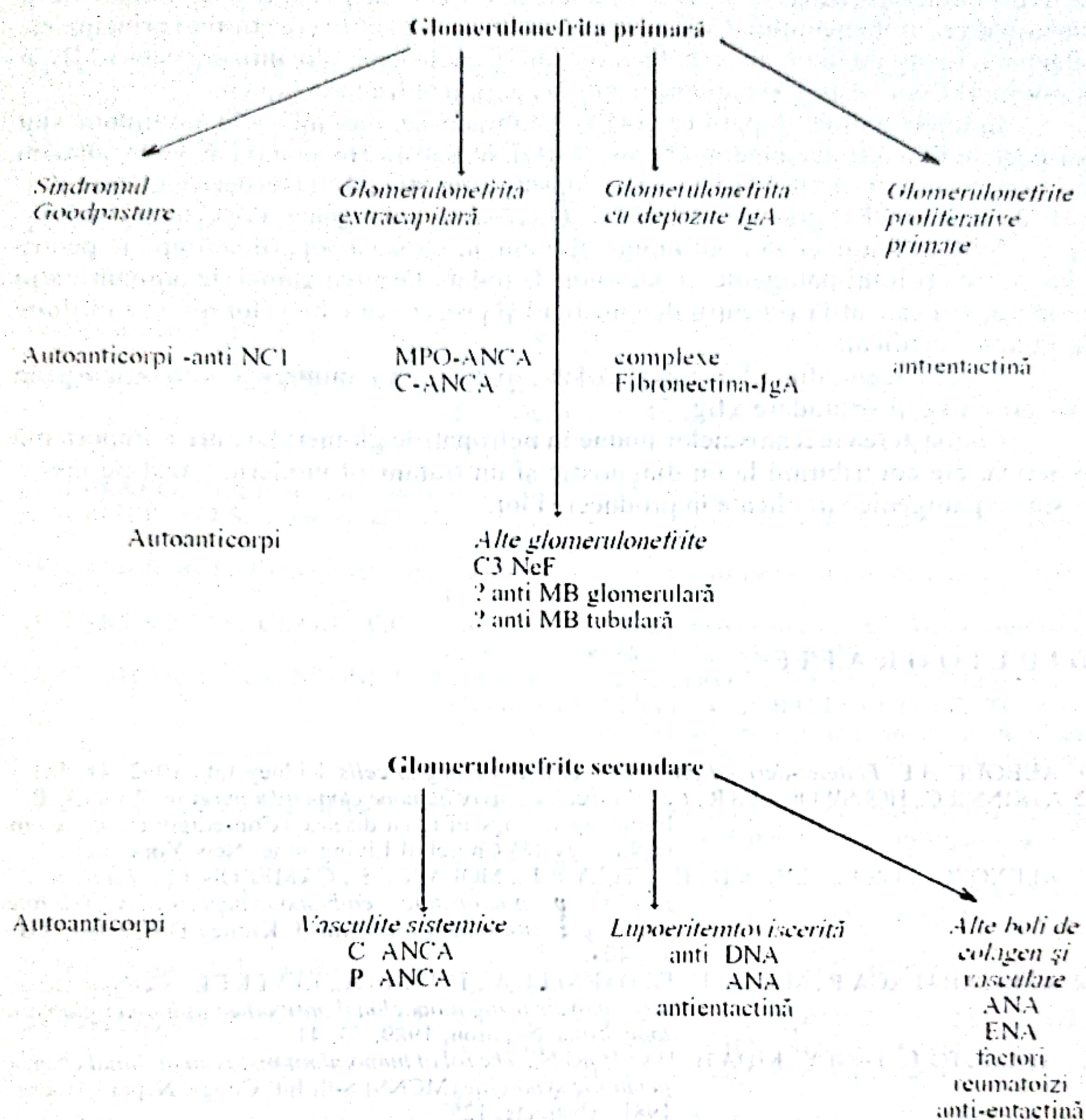


Fig. 5. Distribuţia autoanticorpilor în glomerulonefritele primare şi secundare (după Saxena şi colab.).

autoanticorpilor anti-ADN şi a celor antientactină. S-a observat că bolnavii cu colagenoze de tipul LED care prezintă o GN cu proteinurie moderată vor răspunde foarte bine la tratament.

Fenomene autoimune au fost puse în evidenţă în unele nefropatii tubulo-interstiţiale în care au fost evidenţiaţi anticorpi anti-MB tubulară. Implicarea acestor anticorpi în procesele imune, respectiv în patogenia acestor nefropatii nu este încă demonstrată. De altfel şi participarea autoanticorpilor în patogenia nefropatiilor nu

este încă bine precizată. Ei servesc în unele nefropatii ca şi markeri de diagnostic şi de urmărire a tratamentului. Unii dintre ei sînt foarte sensibili constituind principalele elemente esenţiale în precizarea diagnosticului, ca de exemplu anticorpii anti-MB în sindromul Goodpasture şi anticorpii antinucleari în nefropatia lupică.

În unele glomerulopatii ca şi GN membranoasă, mecanismele autoimune sînt suspectate fără a fi demonstrate la om. Astfel, în nefrita Heymann pasivă la şobolan au fost evidenţiaţi anticorpi faţă de glicoproteinele 90 şi 330 (respectiv glicoproteinele de 90 şi 330 KD greutate moleculară, (Kerjaschki şi Farguhar, Baychus şi colab.).

Studiul fenomenelor autoimune din cursul unor nefropatii se impune pentru clarificarea rolului patogenic al acestora. Totodată lărgirea gamei de autoanticorpi în nefropatii este utilă şi pentru diagnosticul şi precizarea entităţilor diverse întîlnite în practica medicală.

Reproducem, după Saxena şi colab., distribuţia a numeroşi autoanticorpi în GN primitive şi secundare (fig. 5)

Cunoaşterea mecanismelor imune în nefropatiile glomerulare are o importanţă practică, ele contribuind la un diagnostic şi un tratament modern, bazat pe mecanismele patogenice implicate în producerea lor.

BIBLIOGRAFIE

1. ABBOUD H.E. *Platelet-derived growth factor and mesangial cells.* Kidney Int., 1992, 41, 581.
2. ATKINS R.C., HOLSWORTH S.R., *Cellular mechanisms of immune glomerular injury* in: Wilson C.B.: Immunopathology of renal disease (Contemporary issues in nephrology 18) Churchill Livingstone, New York, 111.
3. ALEXOPOULOS E., SERON D., HARTLEY R.B., MOLASCE F., CAMERON J.S., *Immune mechanisms in idiopathic membranous nephropathy: The role of the interstitial infiltrates.* Am. J. Kidney Dis., 1989, XII, 15, 404.
4. ARRIZABALAGA P., MIRAPEIX E., DARNELL A., TORRAS A., REVERT L., *Cellular immunity analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis.* Nephron, 1989, 53, 41.
5. ASAMOTO T., TANI Y., KIDA H., HATTORI N., *The rol of humoral immunity in minimal change nephrotic syndrome* (MCNS) 8-th Int. Congr. Nephr. Athens, 1981, Abstracts, 125.
6. ANDREOLI S.P., YUM N.M., BERGSTEIN J.M., *IgA nephropathy in Children significance of glomerular basement membran deposition of IgA.* Am. J. Nephrol. 11986, 6, 28.
7. BAGCHUS W.M., VOS Y.T. W.M., HOEDEMAEKER PH. J., BAKKER W.W., *The specificity of nephritogenic antibodies III. Binding of anti-FxIA antibodies in glomeruli is dependent on dual specificity.* Clin. Exp. Immunol., 1986, 63, 639.
8. BAKKER W.W., VAN LUIJK W.H.J., *Do circulating factors play a role in the pathogenesis of minimal change nephrotic sindrome?* Pediatr. Nephrol., 1989, 3, 341.
9. BALOW J.E., AUSTIN III H.A., *Clinical aspects of immunologic glomerular disease* in: Wilson C.B. Immunopathology of renal disease (Contemporay issues in nephrology Churchil Livingstone, New York, 1988, 213.

10. BAKKER W.W., BALLER J.F.W., VAN LUIJK W.H.J., *A Kallikre in-like molecule and plasma vasoactivity in minimal Change disease* Contr. Nephr., 1988, 67, 31.
11. BATSFORD S.R., TAKAMIYA H., VOGT A., *A model of in situ immune complexe glomerulonephritis in the rat employing cationized ferritin.* Clin. Nephr., 1980, 14, 221.
12. BENNETT W.M., BARDANN E.J., WUEPPER K., *Partial lipodystrophy, C3 nephritic factor and Clinically inapparent mesangiocapillary glomerulonephritis.* Am. J. Med., 1977, 12, 757.
13. BERTOLATUS, J.A., KLINZMAN D., BRONSEMA D.A., RIDNOUR L., OBERLEY L.W., *Evaluation of the role of reactive oxygen species in doxorubicin hydrochloride nephrosis.* J. Lab. Clin. Med., 1991, 118, 5, 435.
14. BRODEHL J., HOYER P.E., *Ciclosporin in idiopathic nephrotic syndrome of Children.* Am. J. Nephrol., 1989, 9 (supl. 1), 61.
15. BROWN Z., STRIETER R.M., NEILD G.H., THOMPSON R.C., KUNKEL S.L., WESTWICK J., *IL-1receptor antagonist inhibit monocyte chemotactic peptide 1 generation by human mesangial cells.* Kidney Int., 1992, 42, 95.
16. BURKHOLDER P.M., *Immunopathology of renal disease.* Clin. Lab. Med., 1986, 6, 1, 55.
17. CAMERON J.S., *Proteinuria and progression in human glomerular diseases* Am. J. Nephrol., 1990, 10 (suppl. 1), p. 81.
18. CAMERON J., *Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy.* Kidney Int., 1979, 15, 88.
19. CAMERON J.S., CLARK W.F., *A role for insoluble antibody-antigen complexes in glomerulonephritis?* Clin. Nephrol., 1982, 18, 55.
20. CAMUSSI G., BIANCONE L., LORJO E.L., SILVESTRO L., DA COL R., CAPASSO C., ROSSANO F., SERVILLO L., BALESTRIERI C., TUFANO M.A., *Porins and lipopolysaccharide stimulate platelet activating factor synthesis by human mesangial cells.* Kidney Int., 1992, 42, 1309.
21. CHING-YUANG LIN, HEY-CHI HSU, HUNG CHIANG, *Improvement of histological and Immunosuppressive drug-resistent lupus nephritis by high-dose intravenous gamma globulin.* Nephron., 1989, 53, p. 303.
22. COLE E.H., SCHULMAN J., UROWITZ M., *Monocyte procoagulant activity in glomerulonephritis associeted with systemic lupus erythematosus.* J. Clin. Invest., 1985, 75, p. 861.
23. COLEMAN D.L., RUEF C., *Interleukin 6. An autocrine regulator of mesangial cell growth.* Kidney Int., 1992, 41, 604.
24. COLLETTI R.B., GUILLOT A.P., ROSEN S., BHAN A.K., HOBSON C.D. J. COLLINS A.B., RUSSELL G.J., WINTER H.S., *Autoimmune enteropathy and nephropathy with circulating antiepithelial cell antibodies.* J. Pediatr., 1991, 118, 858.
25. COLLINS. A.B., ANDRES G.A., and Mc CLUSKEY R.T., *Lack of evidence for role of renal* Nephron, 1981, 27, 297.
26. COUPES B., BRENCHLEY P.E.C., SHORT C.D., MALLICK N.P., *Clinical aspects of C3dg and C5b-9 in human membranous nephropathy.* Nephr. Dial. Transpl., 1992, 7, suppl. 1, 32.
27. COUSER W.G., BAKER P.J., ADLER S., *Complement and the direct mediation of immune glomerular injury: A new perspective.* Kidney Int., 1985, 28, 879.
28. COUSER W.G., SCHULZE M., PRUCHNO C.J., *Role of C5b-9 in experimental membranous nephropathy.* Nephr. Dial. Transpl., 1992, 7, suppl. 1, 25.
29. CUMMINGS A.D., ROBSON J.J., *Urinary Kallikrein excretion in glomerulonephritis and nephrotic syndrome.* Nephron, 1985, 39, 206.
30. CYBULSKY A., QUIGG R.J., SALANT D.J., *Role of the complement membrane attack complex in glomerulary injury* in: Wilson C.B.: Immunopathology of

renal disease (Contemporary issues in nephrology) Churchil Livingstone, New York, 1988, 57.
31. DALL'AGLIO P., MERONI P.L., ALLEGRI L., CICCONE E., CHIZZOLINI C., DE BARTOLO G., MESSINA C., SAVAZZI C., *Increase of IgG-bearing peripheral blood lymphocytes and hypo IgG globulinemia in minimal change glomerulonephritis and focal glomerulosclerosis.* EDTA, 1980, 17, 655.
32. D'AMICO G., FERRARIO F., *Mesangiocapillary glomerulonephritis.* J.Am. Soc. Nephrol., 1992, 2 suppl. 2, 159.
33. DOI T., KANATSU K., SUCHIRE F., NAGYI H., YOSHIDA H., HAMASHIMA Y., *Clinico-pathological study of patients with mesangial Isolated C3d deposition in various glomerular diseases.* Nephron., 1987, 46, 188.
34. DOI T., MAYUMI M., KANATSU K., SUEHIRO F. and HAMASHIMA Y., *Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy.* Clin. Exp. Immunol., 1984, 58, 57.
35. DUBIN KERR L., ADELSBERG B.R. and SPIERA H., *Complement activation in systemic lupus erythematosus: a marker of inflammation.* J. Rheumatol., 1986, 13, 313.
36. DUNN M.J., *Prostaglandins, Angiotensina II and Proteinuria,* Nephron, 90, 55, 51.
37. DYER P.A., SHORT C.D., CLARKE E.A., MALLICK N.P., *HLA antigen and gene polymorphisms and haplotypes established by family study in membranous nephropathy.* Nephrol. Dial. Transplant., 1992, 7, suppl. 1, 42.
38. EDBERG J.C., KIMBERLY R.P., *Receptor specific probes for the study of Fc gama receptor specific function.* J. Immunol. Methods., 1982, 148, 179.
39. EGIDO J., ELASCO R., LEZANO L., SANCHO J., GARCIA-HOYO R., *Immunological abnormalities in the tonsils of pacients with IgA nephropaty: inversion in the ratio of IgA: IgG bearing lymphocytes and increasing polymeric IgA synthesis.* Clin. Exp. Immunol., 1984, 57, 101.
40. EMANCIPATOR S.N., RRO C.S., AMORE A., COPPO R., NEDRUD J.G., *Macromolecular properties that promote mesangial binding and mesangiopathic nephritis.* J. Am. Soc. Nephrol., 1992, 2 suppl. 2, s. 149.
41. FAHEY III T.Y. TRACEY K.J., TEKAMP-OLSON P., COUSENS L.S., JONES W.G., SHIRES G.T., CERAMI A., SHERRY B., *Macrophage inflammatory protein 1 modulates macrophage function.* J. Immunology, 1992, 148, 2764.
42. FINE L.G., NORMAN J.T., *Renal growth responses to acute and chronic injury: routes to therapeutic intervention.* J. Am. Soc. Nephrol., 1992, 2, 206.
43. FEUCHT H.E., ZWIRNER J., BEVEC D., LANG M., FELBER E., RIETHMULLER G., WEISS E.H., *Biosynthesis of complement C4 Messanger RNA in normal human Kidney,* Nephron, 1989, 53, 338.
44. FRIEDMAN J., VAN DE RIJN I., OHKUNI H., FISCHETTI V. and ZABRISKIE J., *Immunological studies of poststreptococcal glomerulonephritis.* J. Clin. Invest., 1984, 74, 1027.
45. GALLO G.R., EMANCIPATOR, *Postinfectious glomerulonephritis in Pathology of glomerular disease.* Vol. I of. Contemporary Issues in surgical pathology S. Resen (ed) L.M. Roth (series ed) Churchill Levingstone, New York, 1983, 171.
46. GARIN E.H., *Effect of prednisone on nephrotic peripheral blood mononuclear cell mediated increase in 35 sulfate uptake in rat glomerular basement membrane,* Nephron., 1989, 53, 3, 268.
47. GEPHARDT G.N., TUBBS R.R., POPOWNIAK K.L., Mc MAHON T.J., *Focal and segmental glomerulosclerosis.* Arch. Path. Lab. Med., 1986, 110, 902.

48. GLASSOCK R.J., COHEN A.H., ADLER S., WARD H., *Primary glomerular disease in: Brenner. B.M.*, Rector F.C. J. The Kidney 3 ed W.B. Sounders Comp. Philadelphia. 1986. vol. I. 929.

49. GLASSOCK R.J., ADLER S.G., WARD H.J., COHEN A.H., *Primary glomerular disease in the Kidney.* 4 edition W.B., Saunders. Comp-Philadelphia. 1991. vol I. 1182.

50. GLUHOVSCHI GH., *Actualités dans la pathogenie immune des nephroties glomerulaires.* Clujul medical. 1991. LXIV. 1–4. 10.

51. GROGGEL G.C., TERREROS D.A., *Role the terminal complement patway in accelerated autologous anti-glomerular basement membrane nephritis.* Am.J. Path., 1990. 136, Nr.3. 533.

52. HAVERTY T., KELLY C.J., NEILSON E.G., *Immune-mediated renal disease.* in Gonick H.C. Current nephrology vol. 10 Year Book-Med. Publ. Chicago London. 1987. 1.

53. HÄNSCH G.M., SCHIEREN G., WAGNER C., SCHÖNERMARK M., *Immune damage to the mesangium: antibody and complement-mediated stimulation and destruction of mesangial cells.* J. Am. Soc. Nephrol., 1992. 2. suppl. 2. 139.

54. HENE R.J., SCHUURMAN H.J., KATER L., *Immunoglobulin A subclass-containing plasma cells in the jejunum in primary IgA nephropathy and in:* Henoch-Schönlein Purpura. Nephron. 1988. 48. 4.

55. HINOSHITA F., IDA T., TURIYAMA R., TOMURA S., SHIGAI T., TAKEUCHI J., *Cellular immunology in the nephrotic syndrome: production of and response to interleukina 2* (Il-2). Abstracts 9 th International Congress of Nephrology Los Angeles. 1984. 282.

56. HIRSZEL P., YEMASE H.T., CARNEY W.R., GALEN M.A., GRAEBER C.W., JOHNSON K.J., KENNEDY T.L., LAPKIN R.A., Mc LEAN R.H., ROSENWORCEL E., ROWETT D.A., *Mesangial proliferative glomerulonephritis with IgM deposits.* Nephron. 1984. 38. 100.

57. HOOKE O.H., HANCECK W.W., GOE D.C., KRAFT N., ATKINS R., *Monoclonal antibody analysis of glomerular hypercellularity in human glomerulonephritis.* Clin. Nephr., 1984. 22. 4. 163.

58. HOSTETTER T.H., ROSENBERG M.E., *Hemodynamic effects an glomerular per selectivity* Am. J. Nephrol., 1990. 10 (suppl. 1). 24.

59. KANAME S., UCHIDA S., OGATA E., KUROKAWA K., *Autocrine secretion of transforming growth factor-beta in cultured rat mesangial cells.* Kidney., Int., 1992. 42. 1319.

60. KANFER A., *Coagulation factors in nephrotic syndrome.* Am. J. Nephrol., 1990. 10 (suppl. 1). 63.

61. KANFER A., *Glomerular coagulation system in renal diseases.* Renal Failure. 1992. 14. 3. 407.

62. KASHGARIAN M., STERZEL B.R., *The pathobiology of the mesangium.* Kidney Int., 1992. 41. 524.

63. KASINATH B.S., FRIED T.A., DAVALATH S., MARSDEN P.A., *Glomerular epithelial cells syntesize endothelin peptides.* Am. J. Path., 1992. 141. 2. 279.

64. KAZATEHKINE M.D., FEARON D. T., AUSTEN K.T., *Human alternative pathway.* J. Immunol., 1979. 122. 75.

65. KEFFLER D., *Immunology of systemic lupus erythematosus and related rheumatic disease.* Clinical Symposia CIBA Geigy. 1989. 39. Nr.2.

66. KELLY C.J., HAVERTY T., NEILSON E.G., *Control of the nephritogenic immune response* in Wilson C.B. Immunopathology of renal disease (Contemporary issues in nephrology 18) Churchill Livingstone. New York. 1988. 35.

67. KERJASCHKI D., FARQUHAR M.G., *The pathogenic antigen of human nephritis is a membrane glycoprotein of the proximal tubule brush border.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. 79. 5557.

68. KING A.J., BRENNER B.M., *Endothelium-derived vasoactive factors and renal vasculature.* Am. J. Physiol., 1991, 260 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 29) R. 653.
69. KOHNO M., HORIO T., IKEDA M., YOKOKAVA K., FUKUI T., YASUNARI K. KURIKARA N., TAKEDA T., *Angiotensina II stimulates endothelin-1 secretion in cultured rat mesangial cells.* Kidney Int., 1992, 42, 4, 860.
70. KON V., BADR K., *Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the Kidney.* Kidney Int., 1991, 40, 1.
71. KRIZ W., ELGER M., LEMLEY K.V., SAKAI T., *Mesangial cell glomerular basement membrane connection Counteract glomerular capillary and mesangial expansion.* Am.J. Neprol., 1990, 10 (suppl. 1), 4.
72. ICHIKAWA I., HARRIS R.C., *Angiotensin actions in the kidney: renewed insight in to the old hormone.* Kidney, Int. 1991, 40, 583.
73. IKEDA M., IKEDA U., OBARA T., KUSANO E., KANO S., *Recombinant interleukin 6 inhibits the growth of rat mesangial cells in culture.* Am. J. Path., 1992, 141, 2, 327.
74. IWAMOTO T., NAKASHIMA Y., SUEISHI K., *Secretion of plasminogen activator and its inhibitor by glomerular epithelial cells.* Kidney Int., 1990, 37, 1466.
75. JOHNSON R.Y., FLOEGE J., YOSHIMURA A., IDA H., COUSER W., ALPERS C.E., *The activated mesangial cell: a glomerular „Myofibroblast"?* J. Am. Soc. Nephrol., 1992, 2, suppl. 2, 190.
76. LATA H., *An approach to the structure and function of the glomerular mesangium.* J. Am. Soc. Nephrol. 1992, 2, suppl. 2, 65.
77. LOCKWOOD C.M., JONES S.J., JAYNE D.R.W. and AI K.N., *ANCA and systemic vasculitis.* Neth. J. Med., 1990, 36, 154.
78. MANELIOS N., SCHRIEBER L., *Current concepts in the etiopathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus* (SLE). Aust. N. Z. J. Med., 1986, 16, 729.
79. MANN R., NEILSON E.G., *Pathogenesis and treatment of immune-mediated renal disease.* Med. Clin. N. Amer., 1985, 69, 4, 715.
80. MANNIK M., STRIKER G.E., *Deposition and removal of glomerular immune complexes: Relationship to the mononuclear phagocyte.* System. In Cummings N.B., Michael F., Wilson C.B. (Eds). Immune Mechanisms in Renal Disease. Plenum Medical Book Comp. New York and London, 1983, 151.
81. MENARD O., CHABOT F., RENOULT E., AYMARD B., KESSLER M., DELORME N., POLU J.M., LAMY P., *Syndrome de Goodpasture. Strategie diagnostique et problemes therapeutiques. A propos de trois observations recents.* Med. Hyg., 1990, 48, 11.
82. MENE P., PUGLIESE F., D'AGOSTINO A., CINOTTI A., *Tromboxane A2, prostaglandins, and mesangial cell proliferation.* Kidney Int., 1992, 41, 554.

83. MILLER L.S., WEI S.H., HOUSER M.T., *Amelioration of glomerular injury in doxorubicin hydrochloride nephrosis by dimethythiourea.* J. Lab. Clin. Med., 1991, 118, 5, 427.
84. MEYRIER A., *Treatment of glomerular disease with cyclosporina.* A. Nephrol. Dial. Transplant. 1989, 4, 923.
85. MÜLLER G.A., MARKOVIC-LIPKOVSKI J., FRANK J., RODEMANN H.P., *The role of interstitial cells in the progression of diseases.* J. Am. Soc. Nephrol. 1992, 2, suppl.2, 198.
86. MYERS B.D., *Pathophysiology of proteinuria in immune glomerular injuri.* Am. J. Nephrol., 1990, 10 (suppl.1) 19.
87. NAKAMOTO Y., YASUDA T., IMAI H., MIURA A.B., *Circumferential mesangial interposition: a form of mesangiolysis.* Nephr. Dial. Transpl., 1992, 7, 5, 373.
88. NARUSE T., KITAMURA K., MYAKAWA Y., *Deposition of renal bulbar epithelia antigen along the glomerular capillary walls of patients with membranous glomerulonephritis.* J. Immunol., 1973, 110, 1163.
89. NEALE T.J., WOODROFFE A.J., WILSON C.B., *Spontaneous glomerulo-nephritis in rabbits.* Role of glomerular capillary antigen. Kidney Int., 1984, 26, 701.
90. NISHIMURA S., MAKINO N., OTA Z., *Three-dimensional ultrastructural changes of acellular glomerular basement membrane in various types of human glomerulonephritis.* Nephron, 1989, 53, 9.
91. NIWA T., MAEDA K., SHIBATA M., *Urinary prostaglandins and thromboxan in patients with chronic glomerulonephritis.* Nephron., 1987, 46, 281.
92. NIWA T., MAEDA K., SHIBATA M., YAMADA K., *Clinical effects of selective thromboxane A2 synthetase inhibitor in patients with nephrotic syndrome.* Clin. Nephr., 1988, 30, 5, 276.
93. O'DONOGHUE D.J., NUSBAUM P., NOEL L.H., HALBWACHS-MECARELLI L., LESAVRE Ph., *Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura.* Nephr. Dial. Transpl., 1992, 7, 6, 534.
94. OHI H., TANUMA Y., HAT-ANO M., *Is membranoproliferative glomerulonephritis an autoimmune disease.* Nephron, 1990, 54, 192.
95. OEI B.S., *Lymphocytotoxins in primary renal disease.* Lancet, 1974, II, 1348.
96. PERICO N., REMUZZI G., *Role of platelet-activating factor in renal immune injury and proteinuria.* Am. J. Nephrol., 1990 (suppl. 1), 98.
97. PETERSON E.F., BHAN A.K., SCHNEEBERGER E.E., COLLINS A.B., COLBIN R.B. and Mc CLUSKEY R.T., *Glomerular C3 receptors in human renal disease* Kidney Int., 1976, 10, 548.
98. PUGLIESE F., MENE P., CINOTTI G.A., *Glomerular polyanion and control of cell function.* Am. J. Nephrol., 1990, 10 (suppl. 1), 14.
99. RENNKE H.G., KLEIN P.S., *Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis.* Am. J. Kidney Dis., 1989, XIII, 6, 443.
100. ROBERTS A.B., Mc CUNE B.K., SPORN M.B., *TGF-beta, Regulation of extracellular matrix.* Kidney Int., 1992, 41, 557.
101. RUEF C., KASHGARIAN M., COLEMAN D.L., *Mesangial cell-matrix interaction. Effects on mesangial cell growth and cytokine secretion.* Am. J. Path., 1992, 141, 2, 429.
102. SAVIGE J.A., GALLICCHIO M., *IgA antimyeloperoxidase antibodies associated with crescentic IgA glomerulonephritis.* Nephr. Dial. Transpl., 1992, 7, 9, 952.
103. SAVAGE C.OS., POTTINGER B.E., GASKIN G., PUSEY C., PEARSON J.D., *Autoantibodies developing to myloperoxidase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells.* Am. J. Path., 1992, 141, 2, 335.

141. WILSON C.B., *Antibody reactions with native or planted glomerular antigens producing nephritogenic immune deposits or selective glomerular cell injury* in Wilson C. B. Immunopathology of renal disease (Contemporary issues in nephrology vol. 18) Churchill Livingstone, 1988, 1.
142. WOODROFFE A.J., *IgA nephropathy: toward an understanding of its pathogenesis* in WILSON C.B., Immunopathology of renal disease (Contemporary issues in nephrology) Churchill Livingstone, New York, 1988, 197.
143. WYATT R., KANAYAMA Y., JULIAN B.A., NEGORE N., SUGIMOTO S., RUDSON E.C., CURD J.G., *Complement activation in IgA nephropathy*, Kidney Int., 1987, 31, 1019.
144. WYATT R.J., Mc ADAMS A.J., FORRISTAL J., SNYDER J. and WEST C.D., *Glomerular deposition of complement-control proteins in acute and chronic glomerulonephritis*, Kidney Int., 1979, 16, 505.
145. ZANETTI M., WILSON C.B., *A role for anti-idiotypic antibodies in immunologically mediated nephritis*. Amer. J. Kidney. Dis., 1986, 6, 445.
146. ARIMA S., NAKAYAMA M., NAITO M., SATO T., TAKAHASHI K., *Significance of mononuclear phagocytes in IgA nephropathy*. Ridney Int., 1991, 39, 682.
147. KERYASCHKI D., *Principal discussant. Nephrology Forum Molecular pathogenesis of membranous nephropathy*. Kidney Int., 1992, 41, 1000.
148. LI H.L., HANCOCK W., DOWLING J.L., ATKINS R.C., *Activated (IL-2⁺) intraglomerular mononuclear cells in crescentic glomerular mononuclear cells in crescentic glomerulonephritis*. Kidney Int., 1991, 39, 793.
149. OHI H., WATANABE S., FUJITA T., YASUGI T., *Significance og C3 nephritic factor (C3NeF) in non-hypocomplementemie serum with membranoproliferative*. Clin. Exp. Immunol., 1992, 89, 479.
150. OZAKI T., TOMINO Y., NAKAYAMA S., KOIDE H., *Two-color analysis of lymphocyte subpopulations in patients with nephrotic syndrome due to membranous nephropathy*. Clin. Nephr., 1992, 38, 2, 75.
151. SMITH S.M., TOKUDA S., TSUKAMO H., *Mucosal immune dysfunction associated with alcoholic IgA Nephropathy*. Clin. Immunol. Immunopathol., 1992, 64, 3, 205.
152. HANSCH G.M., *The role of complement in mesangial cell damage*. Nephrol., Dial. Transplant.,32 1993, 8, 1, 4.
153. SEWELL. R.F., SHORT C.D., *Minimal-change nephropathy: how does the immune system affect the glomerulus*. Nephrol. Dial. Transplant., 1993, 8, 2, 108.
154. WEISSGARTEN J., BERMAN S., AVERBUKH Z., COHN M., GOLIK A., COHEN N., MODAI D., *Renal mononuclear cells secrete a factor triggering mesangial cell proliferation*. Nephron. Dial. Transplant, 1993, 8, 2, 118.

TRATAMENTUL NEFROPATIILOR GLOMERULARE

Conf. dr. GHEORGHE GLUHOVSCHI,
Şef lucrări Dr. VIRGINIA TRANDAFIRESCU
Asist. Univ. Dr. ADALBERT SCHILLER,
Asist. Univ. Dr. LIGIA PETRICA
Clinica de Nefrologie. Universitatea
de Medicină şi Farmacie Timişoara.

Tratamentul nefropatiilor glomerulare continuă să reprezinte o problemă de actualitate care întîmpină încă numeroase dificultăţi în practica medicală. Acest lucru se datorează faptului că o mare parte din aceste nefropatii nu au o etiologie cunoscută, motiv pentru care se utilizează în primul rînd un tratament patogenic. În puţine cazuri, în care etiologia este cunoscută, se poate întreprinde un tratament etiologic.

Întrucît mecanismele patogenice cel mai frecvent implicate în nefropatii sînt reprezentate de cele imunologice, principalele mijloace terapeutice li se adresează.

Unele dintre nefropatiile glomerulare beneficiază de tratament corticoterapic şi imunodepresor pe bază de medicamente citotoxice. Altele prezintă un răspuns modest la acest tip de tratament. Introducerea ciclosporinei se încadrează în terapia imunomodulantă modernă care interferează transmiterea informaţională prin intermediul citokinelor între celulele care participă la procesul imun. Ea reprezintă o nouă modalitate de tratament de mare perspectivă în unele nefropatii glomerulare.

Tratamentul nefropatiilor glomerulare implică şi alte procedee terapeutice care se adresează unor terapii bine cunoscute ca şi medicaţia hipotensoare şi diuretică. Este utilă o trecere în revistă a medicaţiei anticoagulante şi antiagregante plachetare cu implicaţia ei în unele mecanisme patogenice din nefropatiile glomerulare. De asemenea, s-au făcut progrese în dietetica bolilor renale care pot interveni în modularea mecanismelor imune din nefropatii.

Tot cu scop imunomodulator se încearcă utilizarea şi a altor procedee terapeutice ca şi cea a levamisolului şi a imunoglobulinelor pe cale intravenoasă.

Lucrarea de faţă îşi propune să treacă în revistă tratamentul utilizat în prezent în principalele afecţiuni glomerulare, cu referire la cele primitive, cît şi o trecere în revistă a principalelor metode moderne de terapie în nefropatiile glomerulare ca şi ciclosporina, imunoglobulinele, inhibitorii enzimei de conversie.

TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITEI ACUTE POSTSTREPTOCOCICE

În tratamentul glomerulonefritei acute (GNA) poststreptococice se menţine o conduită de tratament devenită clasică.

Pe prim plan se situează administrarea tratamentului antibiotic cu penicilină 400.000 UI de 4 ori/zi, sau eritromicină 4 ori 2 tablete de 200 mg/zi.

Utilizarea pe scară largă în practică a antibioterapiei pentru tratamentul infecţiilor faringiene a făcut ca numărul cazurilor de GNA să scadă semnificativ.

S-a pus problema unui tratament profilactic al GNA prin tratament antibiotic al oricărui focar infecţios capabil să producă boala, în special în colectivităţi de elevi. De asemenea, se discută utilizarea unui tratament antibiotic cu benzatin-penicilină pe o durată de mai mulţi ani, întocmai ca în cazul reumatismului articular acut. Nu există studii să analizeze acest tip de tratament profilactic, în GNA, deşi în reumatismul articular acut eficienţa sa este demonstrată.

Se consideră că tratamentul corticoterapic şi cel citotoxic nu şi-a dovedit utilitatea în formele comune de GNA. Ele îşi găsesc utilitatea dacă biopsia renală evidenţiază o proliferare extracapilară, cînd, de regulă, boala are o evoluţie severă. Se indică în aceste cazuri şi schimburi plasmatice.

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie nu are o indicaţie specială în GNA, dat fiind valorile normale ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. El ar ameliora, după unii autori funcţia, de filtrare glomerulară.

Tratamentul cu indometacină este recomandat de unii autori la bolnavii cu GNA cu proteinurie importantă (sindrom nefrotic) (Zosin şi colab).

Tratamentul diuretic este utilizat pentru reducerea edemelor. În caz de oligurie cu edeme refractare se poate recurge la hemodializa cu ultrafiltrare.

Insuficienţa renală acută din cadrul GNA impune uneori tratament prin hemodializă.

CONCEPŢII DIETETICE MODERNE ÎN BOLILE RENALE MEDIATE IMUNOLOGIC

Întrucît alimentele conţin, o serie de constituienţi care pot influenţa mecanismele imune implicate în nefropatii, interferind totodată procesele inflamatorii care au loc la nivelul rinichiului, numeroase studii experimentale şi-au propus să investigheze regimul alimentar cel mai adecvat în glomerulopatiile mediate imun.

Un regim alimentar bine structurat ar permite modularea proceselor inflamatorii de natură imună care au loc la nivelul rinichiului, urmărind totodată împiedicarea evoluţiei progresive a acestora spre insuficienţa renală.

Administrarea suplimentară de linoleat în alimentație diminuează procesul de glomeruloscleroză la bolnavii cu ablație renală subtotală. De asemenea, ea are un efect favorabil asupra procesului inflamator renal la bolnavii la care s-a realizat un model experimental de GN mediată prin anticorpi anti MB glomerulară, evidențiindu-se o diminuare a proliferării extracapilare și a proteinuriei. Fenomenul s-ar explica prin faptul că linoleatul, prin procese biochimice intermediare de desaturare și elongație va determina producerea de arahidonat, ce va avea drept consecință o producție crescută de prostaglandine. Ar avea loc o creștere preferențială de prostaglandine E, prostaglandine implicate masiv în procesele imune cu rol inhibitor asupra producerii de anticorpi, a proliferării de limfocite T și B, ca și de macrofage. Kher V. demonstrează efectul protectiv al dietei bogate în acid linoleic asupra nefritei murine indusă prin intermediul administrării de apoferitină.

Totodată, există o cale independentă de participare a metaboliților acidului arahidonic prin care acidul linoleic ar diminua evoluția și progresiunea unei nefropatii spre insuficiență renală.

Alimentația bogată în linoleat ar avea la om și un efect de creștere a excreției de sodiu, a diminuării TA, ca și de creștere a clearance-ului cu creatinină (Schreiner G. F.).

Un efect favorabil în patologia renală mediată imunologic ar avea și suplimentarea cu ulei de pește în alimentație. Astfel, prin utilizarea acestuia s-a observat o diminuare a fenomenelor inflamatorii din cursul evoluției glomerulonefritei de tip lupic la șoareci NzB/NzW F1, cu reducerea proteinuriei și a evoluției spre glomeruloscleroză.

Uleiul de pește ar avea un efect metabolic favorabil prin aport de acizi grași cu lanț lung omega 3, cu duble legături suplimentare ce va fi în competiție cu acizii grași cu lanțul lung omega 6, fapt care va avea drept rezultat o blocare a sintezei de eicosanoizi normali cu formare de componente analoage diferite, cu efecte biologice consecutive diminuate (Schreiner. G.F.).

În condițiile deficienței acizilor grași esențiali se formează acidul eicosatrienoic care se substituie arahidonatului la nivelul membranelor, fapt care are drept urmare o diminuare a sintezei produșilor săi naturali de metabolism. În același timp este influențat și procesul de chemotactism al polimorfonuclearelor, fiind inhibată producerea leukotrienei B4. De asemenea, este diminuată producția de interlerleukină 1 care este implicată în faza acută a inflamației glomerulare, ca și în procesul de evoluție spre scleroză. Deficiența de acizi grași esențiali se însoțește și de inhibiția sintezei factorului de activare plachetară. Efectul inhibitor asupra producției tromboxanului A2 va contribui, de asemenea, la efectele protectoare asupra rinichiului.

Schreiner G.F. semnalează o diminuare a manifestărilor nefropatiei lupice la șoareci NzB/NzW F1 în condițiile unei diete sărace în acizi grași esențiali.

În condiții de deficiență a acizilor grași esențiali diminuă numărul de macrofage prezente în interstițiu și mezangiu în rinichiul normal. În cursul nefritei experimentale se constată și o diminuare a afluxului de macrofage.

Schreiner G.F. consideră că traficul monocitelor prin țesuturi este modulat de către acizii grași esențiali.

Se știe că macrofagele, prin producția de citokine, enzime proteolitice, factori de activare plachetară, metaboliți de oxigen, produși de citooxigenare și lipoxigenare pot interveni în afectarea acută glomerulară sau interstițială, ca și în evoluția spre scleroză glomerulară atunci cînd procesul persistă în glomerul.

În condiţiile deficienţei acizilor graşi esenţiali, pe lîngă reducerea afluxului de macrofage, în ţesutul renal ar interveni şi diminuarea produşilor acidului arahidonic.

Dieta bogată în acizi graşi omega 3 din uleiul de peşte ar reduce hipercolesterolemia şi hipertrigliceridemia, prevenind procesul de nefroangioscleroză – fenomen demonstrat la şobolanii cu nefroză produsă experimental.

Cu toate că studiile privind rolul regimului dietetic în modularea proceselor imune, ca şi a fenomenelor inflamatorii care au loc în organism, respectiv la nivelul rinichiului, se află la început, ele prefigurează o modalitate suplimentară de intervenţie terapeutică în bolile renale.

Nefropatiile glomerulare, în principal SN, se însoţesc de proteinurie. Aceasta este incriminată în accentuarea sclerozei mezangiale şi a leziunilor tubulo-interstiţiale. Proteinuria ar sta la baza modificărilor dislipidemice întîlnite în SN. Leziunile pereţilor vasculari de tip aterosclerotic sînt în strînsă relaţie cu tulburările dislipidemice constatate.

S-a încercat reducerea proteinuriei prin intermediul regimului igieno-dietetic. Rosemberg M.E. şi colaboratorii susţin că raţia de proteine în dietă ar influenţa permselectivitatea glomerulară. Regimul sărac în proteine ar diminua excreţia pe 24 ore a proteinelor totale, albuminei, IgG cu scăderea clearance-ului fracţional al albuminei şi al IgG. Într-un studiu întreprins la bolnavi cu leziuni glomerulare, Rosemberg M.B. şi colab. au constatat că dieta cu un conţinut redus de proteine în alimentaţie ar corecta perturbarea permselectivităţii glomerulare.

Studiile lui D'Amico G. şi Gentile M.G. au analizat rolul restricţiei proteice în evoluţia SN la un lot de 24 bolnavi, cu GN membranoasă. Ei au administrat pe o perioadă de 3 luni, un regim normoproteic (conţinînd 1,1 ± 0,3 gr/kg corp/zi de proteine) urmat de un regim hipoproteic (conţinînd 0,7 ± 0,1 gr/Kg corp/zi) compus din proteine vegetale suplimentat cu aminoacizii esenţiali şi ketoanalogi, tot pe o perioadă de 3 luni. De menţionat că ambele diete conţineau lipide bogate în acizi graşi polinesaturaţi şi acid linoleic. După cele 6 luni de tratament nu s-a evidenţiat o diferenţă între cele două perioade de regim igieno-dietetic privind excreţia urinară de proteine şi valoarea albuminei serice.

D'Amico G. şi Gentile M.G. au administrat la 20 de pacienţi cu SN netrataţi un regim uzual iniţial constînd în dietă liberă, urmat de un regim constînd din proteine vegetale din soia, sărac în lipide (28% din totalul caloriilor), cu un conţinut proteic de 0,71 ± 0,36 gr/corp/zi pe o perioadă de 2 luni.

Regimul bazat pe soia a redus nivelul colesterolului, LDL-colesterolului şi apoliproteinei B, ca şi al excreţiei urinare de proteine. Efectul favorabil al dietei asupra proteinuriei s-ar putea datora modificărilor calitative sau cantitative proteice sau ar fi consecinţa manipulării dietei lipidice. Administrarea uleiului de peşte nu ar potenţializa efectul antiproteinuric (D'Amico şi Gentile).

Studii experimentale ca şi observaţii la om au demonstrat că regimul cu proteine în cantitate redusă şi cu o cantitate diminuată de fosfor ar reduce evoluţia progresivă a nefropatiilor spre insuficienţa renală cronică. Nu toate studiile au constatat acest efect, unele remarcîndu-l numai la bolnavii cu diabet zaharat de tip I cu afectare renală uşoară sau moderată. Recent, un grup de studiu din SUA, analizînd utilitatea regimului cu proteine şi fosfor în cantitate redusă la bolnavii cu afecţiuni renale cronice nu a putut demonstra că un astfel de regim împiedică progresiunea spre insuficienţa renală (Zeller K.P. şi colab).

TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITEI RAPID PROGRESIVE (GNRP)

GNRP se însoţeşte de proliferare extracapilară, motiv pentru care e cunoscută ca şi GN proliferativă extracapilară. Tratamentul GNRP se impune întrucît 90% din pacienţi progresează spre insuficienţă renală (IR). S-a constatat că tratamentul cu citotoxice şi corticoizi ar ameliora prognosticul, 30 – 40% din pacienţi menţinîndu-şi o funcţie renală adecvată cu acest tratament. (Ponticelli C. şi Fogazzi B.).
După Glassock J.R:, GN cu proliferare extracapilară cu semilune are o patogenie variată reflectată prin prezenţa depozitelor imune glomerulare:
10 – 25% prezintă autoanticorpi faţă de MB glomerulară.
10 – 30% sînt mediate prin intermediul complexelor imune.
50 – 70% sînt sărace în depozite imune (Glassock).
Tratamentul este diferenţiat în funcţie de mecanismul patogenic (Couser).

În caz de **GNRP mediată prin autoanticorpi antiMB glomerulară** se utilizează, în primul rînd, tratamentul prin plasmafereză, urmat de tratament imunodepresor cu doze descrescînde, tratament care se poate extinde pînă la 6 luni.
Tratamentul cu methylprednisolon sau corticoizi per os în doze mari se aplică în caz de hemoptizii asociate, respectiv în cazul sindromului Goodpasture.

GNRP mediată prin complexe imune

Se administrează pe o durată de 3 – 5 zile methylprednisolon 1g zilnic sau la două zile, sau 200 mg. prednison/zi în cinci zile.

Tratamentul este urmat de administrarea de 1 mg de prednison/kg corp/zi, la care se asociază ciclofosfamida, în special cînd există suspiciunea de LED.

GNRP în care depozitele imune sînt sărace sau lipsesc poate fi primitivă sau secundară unei vasculite autoimune. Se administrează iniţial doze mari de corticoizi. Se mai poate administra ciclofosfamida pe cale intravenoasă sau orală. Cazurile cu evoluţie spre IR necesită iniţial schimburi plasmatice, iar ulterior tratament prin hemodializă.
Recidive apar mai frecvent în cazuri de vasculită.

În cazurile cu valori tensionale mari şi proteinurie importantă se instituie un tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie (Glassock). Siebert H.G. şi Maurin N., analizînd rezultatatele tratamentului medicamentos din literatura de specialitate, constată o îmbunătăţire a funcţiei renale la:

70% din pacienţii trataţi cu methylprednisolon;
60% din cei trataţi cu plasmafereză;
36% din cei trataţi cu anticoagulante;
41% din cei trataţi cu imunosupresive (Siebert H.G. şi Maurin N.).

Schimburile plasmatice (plasmafereza) sînt recomandate cu precădere la bolnavii cu GNRP tipul I şi situaţii relativ rare în care bolnavii cu tipul II şi III n-au răspuns la methylprednisolon in „pulse therapy".

Tratamentul în doze mari de methylprednisolon este recomandat şi în GNRP tipul II şi III (Ponticelli C. şi Fogazzi C.P.).

TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITEI PRIMITIVE CU LEZIUNI MINIME

Glomerulonefrita cu leziuni minime (GNLM) reprezintă o boală în care sînt incriminate mecanisme imune, în principal ale imunității celulare.

Perturbarea mecanismelor imune poate să se restabilească spontan, după unele boli anergizante ca rujeola, sau este necesară aplicarea unui tratament imunomodulant.

Proteinuria din GNLM se datorează unei funcții defective electrostatice a barierei glomerulare consecutiv pierderii sarcinilor fixe negative de la nivelul peretului capilar.

Studiile experimentale au demonstrat o creștere a încorporării sulfatului în membrană cu creșterea permeabilității acesteia și proteinurie consecutivă. După Garin E.H. grupările sulfat ar reprezenta o sursă importantă de încărcături negative ale membranei bazale glomerulare, respectiv la nivelul heparansulfatului.

Investigații experimentale la șobolan au demonstrat că tratamentul cu prednison ar aboli preluarea sulfatului 35 de către membrana bazală glomerulară (Garin. E.H.).

Celulele imune ar secreta limfokine care ar altera metabolismul componentelor sulfatate ale membranei bazale glomerulare, fapt care ar determina creșterea permeabilității glomerulare față de proteinele plasmatice cu proteinurie consecutivă.

După Meyrier A. ar exista mai multe argumente ce pledează pentru faptul că GNLM ar reprezenta o boală autoimună. Secreția de limfokine ar indica o pierdere generalizată a încărcăturilor negative ale membranei bazale, iar perturbarea polianionului membranei bazale glomerulare ar reprezenta determinantul major al proteinuriei.

GNLM se prezintă clinic sub forma unei proteinurii izolate sau mai frecvent sub forma unui sindrom nefrotic.

GNLM nu impune un tratament medicamentos. Este necesară supravegherea bolnavului.

GNLM care se manifestă cu sindrom nefrotic este supus tratamentului; terapia medicamentoasă utilizează ca și prima linie tratamentul cortizonic.

Prednisolonul se administrează în doză care modifică funcția imună, respectiv 60 mg/m^2/zi. El determină o rezoluție rapidă și sigură a proteinuriei la marea majoritate a bolnavilor.

Glassock și colab. recomandă această doză în prima lună, ca în luna următoare doza să fie redusă la 35 mg/m^2/zi, administrate alternant la două zile.

De obicei, în cca. opt săptămîni, uneori mai mult, se obține o remisiune completă la adultul tînăr. La adulții peste 40 ani remisiunea completă se obține în 16 – 20 săptămîni (Glassock și colab.).

Prednisolonul poate induce leucocitoză sau mai rar leucopenie, în funcție de răspunsul individual, în special la copil. Dintre efectele secundare la copil se rețin întîrzierea creșterii, formarea de cataractă și infecții severe.

Se mai pot utiliza și alte scheme de tratament.

Köhler recomandă 1,5 mg prednisolon/kg corp/zi timp de o lună, după care doza se reduce la 1 mg prednisolon/kg corp/zi, administrat alternant la două zile pe

o perioadă de o lună. În cea de a treia lună de tratament dozele de prednisolon se reduc treptat. Tratamentul cu prednisolon se reia in caz de recidivă pe o perioadă de o lună.

Tratamentul corticoterapic duce la o remisiune a bolii. Aceasta poate să fie completă şi de durată, fără să mai apară elementele sindromului nefrotic, în principal proteinuria.

Uneori, după remisiune pot să apară recăderi. Acestea pot fi precoce, la scurt timp după sistarea tratamentului, uneori chiar două recăderi intr-un interval de şase luni. În acest caz se reia tratamentul cu corticosteroizi. La reluarea tratamentului se poate obţine un răspuns la tratamentul corticoterapic, fapt care impune instituirea unui tratament imunodepresor, de regulă, cu ciclofosfamidă.

Un număr mare de bolnavi (cca 50%) fac două sau mai multe recăderi care răspund la tratament corticoterapic, dar uneori după un răspuns pozitiv la cea de a doua cură de corticoterapie, nu mai răspund la tratament.

Unii bolnavi care nu răspund iniţial la tratament, vor răspunde la completarea tratamentului.

Există un lot de bolnavi (10% din total) care nu răspund deloc la tratamentul steroid, motiv pentru care se impune instituirea tratamentului imunodepresiv.

De menţionat că unii bolnavi cu GNLM evoluază favorabil instalindu-se o remisiune spontană completă chiar în absenţa terapiei. Nu există însă nici un criteriu clinic sau biologic care să aprecieze răspunsul la terapie al bolnavilor motiv pentru care se recomandă a se institui tratament corticoterapic la toţi bolnavii cu GNLM.

În cazul cînd una din cele două scheme de tratament corticoterapic nu au dat rezultate, se poate indica tratamentul cu metilprednisolon in doze mari cu care unii autori raportează rezultate foarte bune, pină la 95% din bolnavi prezentind o proteinurie sub 1 g. Se pare că numărul de recidive este însă mai mare. De asemena, se observă frecvent complicaţii ale corticoterapiei.

Tratamentul cu imunodepresoare se instituie atunci cînd tratamentul corticoterapic nu a dat rezultate sau există contraindicaţii pentru aplicarea sa. Corticodependenţa, ca şi episoadele repetate de recăderi, reprezintă indicaţii pentru tratament imunodepresiv.

Există posibilitatea asocierii tratamentului corticoraterapic cu ciclofosfamida sau cu alte imunodepresoare ca şi azathioprina sau clorambucilul. Recent a fost introdusă în terapia GNLM ciclosporina.

Atunci cînd tratamentul corticoterapic este contraindicat se utilizează numai tratament imunodepresor.

– Ciclofosfamidă – 2-3 mg/kg corp/zi;
– Leukeran 0,1 – 0,2 mg/kg corp/zi
– Azathioprina 2 – 4 mg/kg corp/zi.

Durata acestui tip de tratament este de 2 – 3 luni. Ciclofosfamida aplicată în doze de 2,5 mg/kg corp/zi pe o perioadă de 8 săptămini reprezintă o alternativă de tratament la bolnavii la care nu se obţin rezultate prin administrarea corticoterapiei sau acesta nu se poate aplica din cauza efectelor secundare (Feehally Y. şi colab.).

În cursul tratamentului cu ciclofosfamidă există posibilitatea unei sterilităţi secundare prin acţiunea acestui medicament asupra centrilor germinativi de la nivelul gonadelor, fapt care împiedică tratamentele prelungite. Acesta reprezintă o complicaţie de temut a tratamentului.

Modificările imune consecutive tratamentului cu ciclofosfamidă sînt de scurtă durată şi reversibile. Aceste anomalii nu realizează în mod uzual o susceptibilitate crescută la infecţii sau la dezvoltarea tumorilor.

Ciclofosfamida determină o limfopenie moderată, efectul fiind preponderent asupra limfocitelor T helper cu diminuarea raportului dintre celulele imunoregulatorii pe o perioadă ce poate să fie de 3 luni după ce s-a oprit tratamentul (Feehally Y. şi colab).

Tratamentul asociat utilizează, de obicei, prednison 1,5 mg/kg corp/zi asociat cu ciclofosfamidă 2 – 3 mg/kg corp/zi pe o durată de opt săptămîni, ce permite o remisiune la 50% di: ıcienţi pe o durată de cinci ani (Köhler). Asocierea ciclofosfamidei cu tratament corticoterapic limitează efectele secundare, în special asupra sistemului hematopoetic.

Recent a fost introdusă cu succes în tratamentul GNLM ciclosporina. Ea se recomandă în cazul în care după tratamentul cu cortizon şi imunodepresoare se observă apariţia unei recidive care nu răspunde la reluarea tratamentului iniţial. Se mai poate aplica în caz de sindrom nefrotic cu leziuni minime care prezintă corticodependenţă şi care nu a răspuns numai la tratament imunodepresiv. Ciclosporina poate fi considerată şi ca o modalitate de tratament la bolnavii corticodependenţi atunci cînd vrem să evităm efectele secundare ale medicaţiei citotoxice de tipul ciclofosfamidei sau leukeranului (Meyrier).

Tratamentul cu ciclosporină se administrează în doze de 100 mg/m²/zi împărţit în 2 doze, pe cale orală. Ulterior doza de ciclosporină se creşte treptat pentru a atinge concentraţii în sînge de 200 – 400 mg/ml. Doza efectivă este, de obicei, de 150 mg/m² , doză la care nu se observă de regulă nefrotoxicitate, fiind rareori observate efecte secundare uşoare.

Tratamentul cu ciclosporină se combină, de regulă, cu prednisonul administrat în doze zilnice alternante pentru o perioadă de 4 – 8 săptămîni cu care se evită recidivele. Tratamentul se administrează pe o perioadă de şase luni. (Brodehl şi Hoyer).

Ciclosporina reprezintă după Meyrier o ultimă şansă a pacienţilor care nu răspund la alte forme de tratament.

În cursul tratamentului trebuie supravegheat nivelul seric al ciclosporinei.

S-a observat recăderea sindromului nefrotic în cazul discontinuităţii tratamentului cu ciclosporină.

Levamisolul este un medicament imunomodulant care se poate utiliza în tratamentul GNLM.

Aprecierea rezultatelor tratamentului în GNLM este greu de făcut dată fiind evoluţia favorabilă spontană a acestei boli în unele cazuri.

Rezultatul trat.. entului cu steroizi permite o remisiune completă la 93% din cazuri la copiii cu sindrom nefrotic în cursul primelor opt săptămîni de tratament. Adulţii prezintă o remisiune mai înceată la tratamentul cu steroizi comparativ cu copiii; în acelaşi timp remisiunea este mai puţin completă (Schena şi Cameron).

Tratamentul cu ciclofosfamidă asigură frecvent o remisiune stabilă. Atunci cînd nu se obţine o remisiune în cîteva luni cu ciclofosfamidă se recomandă revizuirea biopsiei sau se efectuează o nouă biopsie pentru a observa apariţia eventuală a unor leziuni noi.

Cele mai bune rezultate se obţin dacă tratamentul este început în primele şase luni de la debutul bolii.

S-a observat că tratamentul cu doze mari de prednison este mai eficace decît un tratament cu methylprednisolon în doze mari, urmat de doze mici de prednison.

După Meyrier A., care a analizat rezultatele tratamentului GNLM în literatura de specialitate la 302 bolnavi cu tratament corticoterapic şi 152 bolnavi trataţi cu ciclofosfamidă, s-a constatat corticorezistenţa sau corticodependenţa la 20% din cazuri.

Rezultatele de durată au evidenţiat o ineficacitate a tratamentului corticoterapic şi cu imunosupresoare la 20% din bolnavi. De asemenea, după Meyrier, jumătate din copiii cu sindrom nefrotic cu leziuni minime prezintă mai multe recăderi sau devin corticodependenţi.

Se poate aprecia că tratamentul GNLM este un tratament eficace în majoritatea cazurilor şi al cărui arsenal s-a îmbunătăţit mult în ultimii ani în principal prin introducerea ciclosporinei.

TRATAMENTUL SCLEROZEI GLOMERULARE FOCALE

Scleroza glomerulară focală (SGF) reprezintă o entitate caracterizată prin leziuni de scleroză glomerulară focală care pot fi segmentale sau globale. Ea se suprapune frecvent unor leziuni minime glomerulare sau unora proliferative mezangiale definindu-se o scleroză şi hialinoză glomerulară focală şi segmentală (SHFS) suprapusă pe leziuni minime şi o SHSF suprapusă unei GN mezangio-proliferative.

Progresiunea acestor leziuni poate duce la o scleroză glomerulară globală. SHFS se poate suprapune şi pe alte leziuni primare, ca de exemplu GN cu IgA.

SGF poate apare secundar unor boli glomerulare sau de sistem. (Glassock şi colab).

În tratamentul SGF se aplică scheme variate, în principal, corticoterapia şi medicaţia imunosupresoare, recent fiind introdus tratamentul cu ciclosporină.

Nu există pînă în prezent un tratament cu rezultate sigure în SGF.

Tratamentul cu prednison se aplică în doze de 1 mg/kg/zi sau 2mg/kg/zi. Se mai poate utiliza prednisolon în aceleaşi doze.

Cele mai bune rezultate se obţin în SHFS suprapusă unei GN cu leziuni minime. Răspunsul la tratamentul corticoterapic ar fi prezent la 1/3 din bolnavii cu scleroză şi hialinoză segmentală şi focală la care s-a aplicat. La alţi 20 – 40% din bolnavi proteinuria diminuă.

Analizînd rezultatele corticoterapiei aplicate la 153 de cazuri de SHSF, Meyrier. A. constată remisiune completă la 15,6% din bolnavi, remisiune parţială în 20,2% din cazuri şi 42% din pacienţi nu au răspuns la tratament.

Tratamentul cu methylprednisolon Se poate aplica la bolnavii care nu au răspuns la tratamentul cu prednison. De regulă se aplică atunci cînd SN nu este influenţat după un tratament de 4 – 8 săptămîni cu 2 mg/kg/zi prednison la două zile (Mendoza).

Dacă nu s-au obţinut rezultate sau se dezvoltă un SN rezistent se utilizează un tratament combinat: methylprednisolon în perfuzie asociat cu ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi sau clorambucil 0,2 mg/kg/zi.

Tratamentul cu imunosupresoare. Se utilizează în glomerulonefritele cu scleroză şi hialinoză segmentală şi focală care nu au un răspuns la tratamentul corticoterapic.

Tratamentul se poate efectua cu imunosupresoare izolat sau cel mai frecvent se asociază imunosupresoare cu corticoterapie. De preferinţă se administrează ciclofosfamida în asociere cu prednisonul. S-ar obţine rezultate pînă la jumătate din bolnavi.

Se mai utilizează uneori leukeran în doze de 0,2 mg/kg/zi.

Azathioprina şi alte imunosupresoare se utilizează mult mai rar. Meyrier A. constată în 63 de cazuri la un tratament imunosupresiv cu ciclofosfamidă sau un alt imunosupresiv, (clorambucil, azathioprină, etc), o remisiune completă la 23,8% din cazuri, o remisiune parţială la 10,7% din cazuri, tratamentul fiind ineficient la 63,5% din cazuri.

Durata tratamentului corticoterapic singur sau asociat cu imunosupresoare nu trebuie să depăşească şase luni (Pei. Y. şi colab.).

Tratamentul cu ciclosporină a fost introdus recent. El se recomandă în caz de corticorezistenţă, corticodependenţă, contraindicaţie la tratament imunosupresiv convenţional sau în ca·· l lipsei de răspuns la tratament imunosupresiv convenţional (Meyrier A. şi colab.).

Tratamentul cu ciclosporină induce o remisiune parţială sau totală la aproximativ jumătate din pacienţii la care nu s-au obţinut rezultate cu celelalte tipuri de terapie. El ar reprezenta la aceştia ultima şansă de tratament (Meryier şi colab).

După alţi autori, Brodehl, precum şi Hoyer P.F. ciclosporina ar fi rareori efectivă la pacienţii cu glomerulonefrită cu scleroză şi hialinoză segmentală şi focală. Ei au constatat o remisiune parţială la doi din şase bolnavi şi o reducere moderată la ceilalţi. Au observat de asemenea la trei bolnavi o reducere a edemelor şi o îmbunătăţire a stării generale după un tratament de peste şase luni.

Ciclosporina posedă un grad de nefrotoxicitate care ar fi mai frecventă la aceşti bolnavi, faţă de bolnavii cu GN cu leziuni minime.

Aplicarea ciclosporinei delimitează trei condiţii: TA normală, creatinina serică mai mică decît 185 mMol/l, nu se constată leziuni vasculare şi/sau interstiţiale la biopsiile anterioare (Meyrier A. şi colab.).

Tratamentul cu doze mici de ciclosporină (4 – 7 mg/kg/zi) asociat cu prednison în doze zilnice alternante (0,5 – 0,6mg/kg) ar determina o remisiune completă sau o reducere importantă a proteinuriei la 25 – 40% din bolnavi. Efectul ar fi mai slab la pacienţii care nu răspund la tratament steroidian (10 – 20%).

Alte tratamente utilizate, dar faţă de care nu există experienţă şi confirmarea rezultatelor sînt:

– antiinflamatoare nesteroidiene cu efect asupra proteinuriei;

– antiagregantele plachetare (Dipiridamol) care ar influenţa favorabil proteinuria;

– anticoagulante utilizate în asociere cu tratamentul steroidian şi citotoxic.

Tratamentul antiinflamator şi antiagregant plachetar se asociază, de regulă, cu cel steroidian şi imunosupresiv.

• Transplantul renal este indicat la bolnavii cu IR. Există însă riscul, la peste ı0% din cazuri, de rec.ıivă pe rinichiul transplantat (Glassock şi colab).

TRATAMENTUL NEFROPATIEI GLOMERULARE PROLIFERATIVE CU DEPOZITE DE IgA (NG IgA)

Cu toate progresele efectuate în cunoașterea mecanismelor imune care participă la producerea nefropatiei cu depozite de IgA, pînă în prezent nu există o conduită definită de tratament.

Se utilizează o multitudine de medicamente a căror trecere în revistă este necesară.

– **Tratamentul antibiotic** al focarului faringian se impune, utilizîndu-se antibiotice care au un spectru larg, inclusiv antistreptococic. Se administrează ampicilină 2 gr/zi (4x500 mg) sau eritromicină 1,6 gr/zi (4x2 tb).

În cazul unei afecțiuni digestive este incriminată de regulă o enteropatie cronică în care se impune tratamentul acesteia.

Amigdalectomia se recomandă la bolnavii cu episoade repetate de boală, observîndu-se un efect favorabil, constînd din dispariția episoadelor de hematurie macroscopică recidivantă. Alteori, în cazuri rare, poate fi urmată de agravarea bolii.

– **Tratamentul corticoterapic** este aplicat în unele situații cu rezultate favorabile.

La pacienții cu GN IgA cu proliferări mezangiale minime, cu SN, se obțin rezultate bune prin administrarea corticoterapiei. În prezent se consideră că o GN IgA poate să se suprapună pe GN cu leziuni minime, în care caz se obțin rezultate favorabile după cortizon. Cheng I.K.P. și colab. raportează remisiunea SN la un bolnav cu GN cu depozite IgA, tratat cu corticoterapie, concomitent cu ameliorarea depozitelor mezangiale IgA, ca și a expansiunii mezangiale.

S-a observat reducerea numărului episoadelor hematurice sub tratament corticoterapic (Glassock și colab.).

Corticoterapia influențează favorabil evoluția bolii la bolnavii cu tablou clinic de GN rapid progresivă, mai ales în asociere cu citotoxicele. Cu toate rezultatele amintite tratamentul cortizonic nu ar influența evoluția pe termen lung a bolii.

– **Tratamentul cu indometacină** are un efect antiproteinuric, fiind aplicat în tratamentul SN, dar nu influențează evoluția pe termen lung a bolii.

Tratamentul combinat, constînd din ciclofosfamidă (6 luni), dipiridamol (36 luni) și anticoagulant cu doze mici de warfarină (36 luni) poate da rezultate favorabile moderate imediate, constînd din o funcție renală stabilă și o proteinurie mai redusă comparativ cu pacienții din lotul martor de control. Efectul pe termen lung este însă identic la ambele grupe de bolnavi (Wo, O.K.T.).

S-au mai utilizat:

– Agenți antiplachetari: dipiridamol, dilazep; sau asociere dipiridamol și aspirină; nu și-au demonstrat eficacitatea.

– Acidul eicosapentaenoic nu a dat rezultate.

– Danazolul utilizat în scop de solubilizare a complexelor imune nu și-a demonstrat eficiența.

– Tratamentul cu fenitoin, care ar reduce nivelul IgA circulante, de asemenea nu și-a demonstrat eficacitatea.

– De asemenea, nu şi-au demonstrat eficacitatea tratamentele cu dapsonă sau cu inhibitori ai enzimei de conversie.

În condiţiile unor cazuri cu *evoluţie severă* se administrează tratament corticoid şi/sau citotoxice, ... primul rînd la cei cu SN.

Se utilizează tratament asociat de ciclofosfamidă şi prednison. La bolnavii cu *NG IgA foarte severă cu semilune în proporţie de 50%* şi cu manifestări clinice cu evoluţie progresivă se utilizează un tratament combinat, constînd din corticoizi, agenţi alkilanţi şi plasmafereză.

În caz de IRC se poate efectua, în fazele avansate, tratament prin hemodializă.

La bolnavii cu IRC avansat se poate efectua grefa renală, dar există riscul apariţiei bolii pe rinichiul transplantat.

S-au făcut încercări de aplicare a tratamentului cu ciclosporină la bolnavii cu GN IgA cu SN. Lai, K.N. şi colab constată diminuarea valorilor IgA seric, ca şi a proteinuriei, dar unii dintre bolnavii trataţi au prezentat o alterare funcţională renală cu scădere clearance-ului cu creatinină şi creşterea creatininei serice. Examenele imunologice evidenţiază reducerea proliferării celulelor mezangiale şi expresia receptorului pentru interleukina 2, afectînd cu precădere limfocitele helper (Lai, K.N. şi colab.). Pînă în prezer . nu există încă o conduită stabilită privind aplicarea tratamentului cu ciclosporină în tratamentul GN IgA.

TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITEI MEMBRANOASE

GN membranoasă defineşte un grup larg de nefropatii de etiologie variată care au drept element comun îngroşarea MB glomerulare. Se impune deci un tratament diferenţiat în funcţie de etiologie.

Tratamentul glomerulonefritei membranoase primitive

Reprezintă o problemă încă controversată. Un număr important de bolnavi cu GN membranoasă primitivă au o evoluţie favorabilă fără tratament. Acest fapt a determinat o serie de discuţii dacă această nefropatie necesită sau nu să fie tratată.

După Cameron. J.S. numai 1/5 pînă la jumătate din bolnavii cu GN membranoasă idiopatică evoluează spre insuficienţă renală. Comparativ, această evoluţie este neobişnuită la tineri şi copii, fapt care ar justifica tratamentul cel puţin la adulţi, pentru a preveni evoluţia spre IRC.

Cameron J.S. stabileşte cîteva conduite de tratament:

– pacienţii cu proteinurie izolată necesită a fi supravegheaţi în timp. În caz că evoluţia este favorabilă, proteinuria avînd valori subnefrotice, nu se impune tratament de regulă;

– pacienţii cu SN cu evoluţie favorabilă nu necesită tratament, de obicei, în special datorită riscului efectelor secundare;

– pacienţii cu SN cu evoluţie progresivă au indicaţii pentru instituirea unui tratament;

– la pacienţii la care nu se poate stabili tendinţa evolutivă există două atitudini:

•una în care tratamentul se instituie fără întîrziere;

•alta în care se observă pacientul în cursul evoluției, tratamentul instituindu-se atunci cînd se remarcă o evoluție progresivă, nefavorabilă (Cameron S.J.).

Se utilizează două scheme de tratament, una care indică corticoterapie alternînd lunar cu clorambucil și alta care utilizează numai tratament corticoterapic.

Schema de tratament care utilizează alternanța corticoterapie cu clorambucil a fost studiată, după autorul ei, italianul Ponticelli O. și de alte grupe de studiu care i-au confirmat eficiența.

Schema lui Ponticelli și colab:

Se administrează 1 g de methylprednisolon i.v. trei zile consecutiv urmat de methylprednisolon 0,4 g/kg/24 ore – 0,5 g prednisolon/kg/24 ore timp de o lună alternînd cu clorambucil 0,2 mg/kg/24 ore timp de o lună. Tratamentul se repetă pe o durată de șase luni alternîndu-se o lună de tratament corticoterarapic cu o lună de tratament cu cloramb l, cu administrarea lunară a 3 g de methylprednisolon i.v.

Această schemă ar da cele mai bune rezultate în tratamentul GNM. Ea a fost introdusă în 1984 și reactualizată în 1989 de către Ponticelli și colab. Cameron opiniază pentru această schemă de tratament la bolnavii la care se produce o alterare funcțională renală în cursul evoluției.

Tratamentul corticoterapic utilizează mai multe scheme de tratament:

– *Schema studiului colaborativ al SN idiopatic al adultului din USA:* Se recomandă prednison 125 mg la două zile pe o perioadă de opt săptămîni. Doza se reduce cu 25 mg/săptămînă pînă la 25 mg, după care doza se reduce din nou cu 5 mg/săptămînă.

– *Schema autorilor italieni:* mehyilprednisolon 0,4 mg/kg/24 h șase luni, cu administrarea lunară a 3g de methylprednisolon intravenos în primele 3 zile. Această schemă a fost verificată tot de grupul lui Ponticelli.

– *Schema autorilor englezi:* Medical Research Council of UK trial utilizează prednisolon 125 mg alternativ la două zile pe o perioadă de opt săptămîni.

Alte scheme de tratament:

– Ciclofosfamidă 100mg/zi

– Prednison 60 – 100mg în doze alternative la două zile;

Durata tratamentului este de 12 luni. Ea poate fi prelungită pînă la 24 luni (Bruns, F. J. și colab).

Ciclofosfamida asociată cu prednisonul pot determina remisiuni prelungite în GN membranoase chiar cînd funcția renală este în declin (Burns F. și colab).

Tratamentul cu ciclosporină ar avea un efect de reducere a proteinuriei la bolnavii cu GN membranoasă. După tratamente de scurtă durată cu ciclosporină se produce uneori o reapariție a proteinuriei la întreruperea tratamentului. În schimb, după tratamente prelungite cu ciclosporină se constată remisiuni stabile (Meyrier A.).

Antiinflamatoarele nesteroidiene, în special indotemetacina, au un efect antiproteinuric cert cu ameliorarea sindromului nefrotic. În cursul tratamentului se poate observa uneori și o creștere a creatininei serice (efect reversibil). Efectele antiproteinurice in GNM sînt similare cu cele observate în alte nefropatii glomerulare și se mențin pe durata tratamentului. Efectul utilizării antiinflamatoarelor nesteroidiene pe lungă durată e greu de apreciat datorită evoluției favorabile naturale destul de frecvente a bolii (Gansevoort R.T. și colab).

Inhibitorii enzimei de conversie și-au dovedit eficacitatea în reducerea proteinuriei. Nu modifică semnificativ funcția renală. Inhibitorii enzimei de conversie se asociază de regulă cu tratamentul corticoterapic.

Tratamentul anticoagulant asociat cu cel antiagregant plachetar nu a dat rezultate semnificative. Studiile care au utilizat acest tratament împreună fie cu ciclofosfamidă, fie cu prednison nu și-au dovedit utilitatea practică. (Shearman J.D. și colab.).

S-au făcut încercări de **tratament cu imunoglobuline intravenos.** Se recomandă schema lui Palla și colab:

– Endoglobulin: 0,4 mg/kg/zi corp de IgG, trei zile consecutiv care se repetă după trei săptămîni de trei ori consecutiv, urmate de o injecție la trei săptămîni, pînă la un an (Palla și colab.).

Regimul sărac în proteine și cu lipide modificate se află în studiu raportîndu-se unele rezultate favorabile (D'Amico G. și colab.).

Rezultatele privind tratamentul cu prednison sînt variabile. Analizînd rezultatele unui studiu prospectiv privind tratamentul cu prednison administrat pe o perioadă de șase luni în doze alternante la două zile, Cattran D.C. și colab consideră că aceasta nu aduce un beneficiu la bolnavii cu GN membranoasă idiopatică, nici în tratamentul pe termen scurt, nici pe termen lung, nici în reducerea proteinuriei, sau în prezervarea funcției renale (Cattran, D.C. și colab.).

Schena și Cameron consideră că tratamentul cu corticosteroizi poate induce o remisiune completă sau parțială într-un procentaj mare de pacienți cu GNM în special în stadiile inițiale (Schena și Cameron). De aceea Cameron recomandă tratamentul corticoterapic la bolnavii cu GNM și propune utilizarea methylprednisolonului intravenos, urmat de utilizarea corticoizilor pe cale orală. Dacă proteinuria nu diminuă sau evoluția nu se oprește se recomandă un medicament citotoxic, de preferință ciclofosfamidă. O evoluție de trei luni sub tratament este suficientă pentru evaluarea terapiei. Dacă aceste măsuri nu sînt efective se va încerca diminuarea proteinuriei cu inhibitori ai enzimei de conversie (Cameron).

Tratamentul glomerulonefritei membranoase secundare

Este deosebit de important a se efectua un tratament etiologic al GN membranoasă dat fiind faptul că după unii autori, între 21% – 24% din cazuri, etiologia bolii poate fi identificată. Cele mai frecvente cauze ar fi reprezentate de către LED, GNM asociate medicamentelor, în principal D-penicillaminei și sărurilor de aur, precum și GNM asociată neoplaziei și într-o proporție mai redusă diabetul zaharat, tiroidita, artrita reumatoidă, hepatita B, luesul secundar și paraproteinemiile (Cameron J.S.).

Se impune în primul rînd un tratament care se adresează factorului etiologic, respectiv bolii de bază.

Tratamentul corticoterapic și imunosupresiv de regulă combinat este recomandat la bolnavii cu GNM din LED. Ca și medicație imunosupresivă se utilizează ciclofosfamida sau clorambucilul.

Tratamentul corticoterapic nu e recomandat la bolnavii cu GNM asociată hepatitei B. Sînt raportate încercări de tratament cu asocierea prednisonului cu interferonul alfa.

În caz de GN membranoasă asociată tumorilor la unii bolnavi se constată ameliorarea nefropatiei după ablația tumorii.

GN membranoase asociată tratamentelor medicamentoase impun oprirea acestui tratament.

TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITEI MEZANGIO-CAPILARE (GNMC) PRIMITIVE

Glomerulonefrita mezangio-capilară (GNMC) primitivă este o boală caracterizată prin proliferarea celulelor mezangiale asociată cu îngroşarea peretelui capilar. Biologic se caracterizează printr-o hipocomplementemie persistentă. GNMC are într-un important număr de cazuri o evoluţie îndelungată spre insuficienţa renală.

În tratamentul GNMC se utilizează mai multe tipuri de medicamente: corticoterapie, medicamente citotoxice (ciclofosfamida, azathioprina, leukeran), antiagregante plachetare (dipiridamol), anticoagulante (warfarina), antiinflamatorii nesteroidiene, plasmafereză. Aceste medicamente se utilizează singure sau se realizează combinaţii între ele: corticoterapie şi medicamente citotoxice, dipiridamol şi aspirină, indometacină şi ciclofosfamidă. Se poate utiliza şi tripla asociere: dipiridamol, warfarina şi ciclofosfamidă.

Corticoterapia este frecvent utilizată în tratamentul GNMC. Se recomandă: prednison 1,5mg/kgcorp/zi respectiv 40mg/m²/zi. cu maximum 60mg/zi, administrate în doze alternante la două zile. Durata tratamentului este de aproximativ cinci ani. Această schemă este utilizată cu precădere la copii (West C.D.). Se raportează o evoluţie favorabilă fără efecte secundare importante.

Studiul internaţional al bolilor renale la copii care a analizat acest tip de tratament a constatat cele mai bune rezultate în tipul I de boală. Ford. D.M. şi colab. constată că tratamentul corticoterapic instituit precoce, concomitent cu cel al HTA asociată, poate împiedica leziunea inflamatorie progresivă şi evoluţia spre insuficienţa renală.

O altă schemă de tratament utilizează doze mari de prednison de 2 – 2,5 mg/kgcorp/zi, cu doză maximă de 80 mg/zi administrată alternant la două zile, cu scăderea progresivă a dozei la 1,75 mg/kgcorp/zi, în cel de al doilea an, la 1,5mg/kgcorp/zi în cel de al treilea an, 1mg/kgcorp/zi în cel de al patrulea an şi 0,6mg/kgcorp/zi în cel de al cincilea an. Acest tratament a fost recomandat de un grup de studiu din Cincinnati.

Tratamentul cu corticoizi se recomandă a fi început cît mai devreme posibil, în raport cu debutul bolii. Se consideră o evoluţie favorabilă a cazului atunci cînd boala devine inactivă clinic şi biologic, o atenţie deosebită acordindu-se hematuriei şi SN. Atunci cînd hematuria dispare, iar proteinuria diminuă sau chiar devine absentă se consideră că s-a obţinut un rezultat favorabil, cu remisiunea bolii. Recăderea bolii se însoţeşte de reapariţia proteinuriei şi a SN.

Tratamentul cu medicamente antiagregante plachetare. Se aplică schema lui Donadio şi colab. constînd din: dipiridamol 375 mg/zi şi aspirină 950 mg/zi. Această schemă de tratament este bine tolerată şi are avantajul posibilităţilor de utilizare îndelungată.

Tratamentul combinat corticoterapic şi antiagregant plachetar. Se aplică schema lui Balow şi Austin care constă din: corticoterapie în doze alternante prin administrarea de prednison în doza unică, la două zile interval, asociat cu Asasantin (dipiridamol 75mg + Aspirina, ori 3/zi.

Tratamentul combinat constituit din ciclofosfamidă, anticoagulante şi dipiridamol a fost aplicat cu succes de către Kincaid-Smith care a raportat unele rezultate favorabile.

Medicaţia cito ..xică de tipul azathioprinei şi cloramhucilului utilizată singură sau în asociere cu tratamentul corticoterapic nu pare a da, în general, rezultate satisfăcătoare.

Tratamentul prin plasmafereză. Se aplică la bolnavii cu GNMC care prezintă proliferarea extracapilară cu formarea de semilune. Se asociază concomitent doze mari de prednison.

Rezultatele tratamentului GNMC sînt variate. Analizînd datele din literatura de specialitate, Schena P. şi Cameron J.S. au constatat:

– în GNMC fără tratament medicamentos funcţia renală s-a îmbunătăţit în 11% din cazuri, a rămas stabilă în 56% din cazuri şi s-a constatat alterarea ei în 33% din cazuri.

– Tratamentul anticoagulant şi antiplachetar a evidenţiat o îmbunătăţire a funcţiei renale în 7% din cazuri, funcţia renală a rămas stabilă în 77% din cazuri, scăderea funcţiei renale fiind observată în 16% din cazuri.

– Sub tratamen. .munosupresor s-a constatat o îmbunătăţire a funcţiei renale în 18% din cazuri, funcţia renală a rămas stabilă în 50% din cazuri, diminuarea funcţiei renale fiind observată la 32% din cazuri.

Evoluţia spre IR ar fi încetinită prin aplicarea tratamentului combinat, constînd din dipiridamol, warfarină şi ciclofosfamidă (Kincaid-Smith P.). Aplicarea acestui tratament este limitată din cauza efectelor secundare. Alţi autori ,ca şi Cattan D.C. şi colab. nu constată efecte benefice la acest tip de tratament.

O analiză globală a tratamentelor întreprinse în literatura de specialitate nu evidenţiază la bolnavii cu GNMC o diferenţă între bolnavii trataţi (Schena D. şi Cameron J.S.).

Ca şi atitudine practică în tratamentul GNMC în prezent se instituie un tratament medicamentos după unul din procedeele utilizate în literatura de specialitate dat fiind evoluţia individuală diferită a bolnavilor. Cele mai utilizate procedee terapeutice sînt reprezentate de corticoterapie, corticoterapie asociată cu medicaţie citotoxică şi schema de ..atament preconizată de către Donadio, J.V. şi colab. cu inhibitori ai agregării plachetare. În funcţie de experienţa autorilor se poate recurge şi la alte scheme de tratament.

TRATAMENTUL SINDROMULUI GOODPASTURE

Sindromul Goodpasture este o boală renală cu evoluţie, de regulă, severă. El este o afecţiune în care intervin mecanisme autoimune prin anticorpi anti MB, care reacţionează cu MB glomerulară şi alveolară pulmonară.

Tratamentul sindromului Goodpasture utilizează mai multe tipuri de medicamente şi procedee terapeutice.

– Corticoterapia în doze de 1mg/kg corp/zi cu care se pot obține rezultate favorabile în unele cazuri.

Se mai utilizează methylprednisolone 1g/zi timp de trei zile urmat de prednison 1mg/kgcorp/zi.

– medicamente citotoxice:

– azathioprină 1 – 2mg/kgcorp/zi

Se pot asocia cu prednison 1mg/kgcorp/zi.

Durata tratamentului cu medicamente citotoxice se limitează la 1 – 2 luni.

– plasmafereza.

Se utilizează schimburi plasmatice 3 – 4 litri/zi asociat cu prednison 1mg/kg/zi, ciclofosfamidă 1mg/kg corp/zi (Glassock și colab.).

Acest tratament triplu este indicat cu precădere în caz de leziuni renale severe, prezența leziunilor pulmonare grave traduse prin hemoptizii și insuficiență respiratorie (Menard O și colab.).

Tratamentul de atac se continuă cu un tratament corticoterapic per os. Aceasta se face urmărind evoluția clinică și biologică a bolii, dozele fiind reduse treptat în caz de evoluție favorabilă.

În caz că se constată perioada de reacutizare a bolii se reintroduce tratamentul cu medicamente citotoxice și cel cu schimburi plasmatice.

Unele cazuri evoluează progresiv spre insuficiență renală, fapt care impune tratament prin hemodializă cronică. Întrucît există riscul reapariției bolii pe rinichiul transplantat, grefa renală se poate efectua numai după ce anticorpii anti-MB sînt absenți în circulație pe o perioadă lungă de timp (Ménard O. și colab).

TRATAMENTUL NEFROPATIEI LUPICE

Tratamentul nefropatiei lupice se suprapune, în general, cu cel al lupusului eritematos diseminat (LED) cu unele particularități.

Tratamentul clasic al LED are drept scop să reducă fenomenele inflamatorii tisulare, să realizeze o supresie a producerii de autoanticorpi. El utilizează corticoterapia, tratamentul imunosupresor, antiinflamatorii nesteroidiene și în rare cazuri antimalaricele de sinteză.

Tratamentul corticoterapic are un efect antiinflamator și un efect imunomodulant.

Efectul imunomodulator asupra răspunsului imun se realizează prin diminuarea acumulării limfocitelor și monocitelor la nivelul procesului inflamator, o depleție selectivă a limfocitelor circulante, diminuarea citotoxicității naturale spontane ca și a reacțiilor de hipersensibilitate tardivă (Manolios și Schrieber).

Glucocorticoizii inhibă clearance-ul hematiilor acoperite de anticorpi de către sistemul fagocitar mononuclear prin interferarea legării celulelor acoperite de anticorpi de receptorii Fc ai macrofagelor.

De asemenea, se realizează o blocadă selectivă a influxului de bazofile și eosinofile asociat cu diminuarea mediatorilor inflamației produși de către aceste celule.

Glucocorticoizii ar suprima creșterea și diferențierea limfocitelor T și B, redistribuția subseturilor celulare, determinînd și o inhibiție a producerii de citokine (Goldstein R.A. și colab).

Se administrează în doze uzuale prednison 1mg/kg corp/zi în cură continuă sau în doze alternante 2mg/kg corp/zi la două zile. Se pot utiliza în cazuri grave doze pînă la 2mg/kg corp/zi. Tratamentul se monitorizează prin urmărirea parametrilor clinici și de laborator, el fiind redus în funcție de evoluția clinică. De regulă, tratamentul nefropatiei lupice însoțită de sindrom nefrotic este de 3 – 6 luni.

În cazuri grave se poate utiliza și tratamentul cu methylprednisolon intravenos.

Tratamentul imunodepresor. Citotoxicele reprezintă medicamente utilizate cu mult succes în tratamentul nefropatiei lupice. Ele sînt indicate cu precădere în asociere cu tratamentul corticoterapic. Se renunță la această asociere atunci cînd tratamentul corticoterapic prezintă contraindicații.

Efectul citostaticelor ar consta în împiedicarea evoluției progresive spre fibroză a nefropatiei lupice, diminuînd posibilitatea de evoluție spre insuficiență renală cronică.

Dintre medicamentele utilizate cu succes se remarcă azathioprina. Aceasta se administrează în doze de 2 – 3 mg/kg corp/zi. Se mai poate utiliza ciclofosfamida în doze de 1,5 – 2mg/kg corp/zi. Clorambucilul 0,2mg/kg corp/zi.

Tratamentul cu imunodepresoare se asociază de obicei cu tratamentul corticoterapic avînd efecte favorabile superioare.

Ciclosporina a fost recent introdusă în tratamentul nefropatiei lupice. Pe un lot de 26 bolnavi cu nefropatie lupică, Farre H. și colab., constată un răspuns favorabil la 90% din cazuri de nefropatie lupică prin tratament cu ciclosporină asociat cu steroizi. Ei consideră că ciclosporina în doze mici de 5mg/kg corp/zi asociată cu corticoizi reprezintă un tratament eficace în nefropatia lupică, asocierea celor două medicamente nefiind asoțită de efecte secundare importante, avînd o toxicitate redusă chiar în cursul unor tratamente prelungite (Farre H. și colab).

Tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene de sinteză ar acționa în LED prin efectele antiinflamatorii, antiproteinurice și de imunomodulare, corectînd prin intermediul PGE2 perturbarea funcției limfocitelor T supresoare.

El are un efect favorabil în nefropatia lupică însoțită de o proteinurie importantă. De asemenea ar influența și alte simptome ale bolii, fiind considerat un medicament de linia I în tratamentul artralgiilor, artritei, tenosinovitei, pleureziei etc (Manolios N. și Schrieber L.).

Se utilizează în tratamentul nefropatiei lupice, în special a celei însoțite de sindrom nefrotic avînd un efect antiproteinuric. Se administrează indometacina 3x25mg/zi.

Antimalaricele de sinteză și-au dovedit efectul în tratamentul manifestărilor cutanate și articulare avînd o capacitate de a se lega de nucleoproteine, blocînd reacția dintre DNA și anticorpii DNA. Un alt efect ar fi imunosupresiv, ca și cel de blocare a acțiunii radicalilor de oxigen. Nu se utilizează în mod curent în tratamentul nefropatiei lupice.

S-au făcut încercări de tratament cu IgG în doze mari administrate intravenos, blocînd receptorii Fc ai macrofagelor, cu modularea funcției acestor celule.

Studiile experimentale în nefropatia lupică la şoarece au demonstrat un efect supresiv prin utilizarea *anticorpilor antiidiotipi.*

Danazolul ar acţiona prin acţiune competitivă asupra legării steroizilor sexuali de receptori citoplasmatici la nivelul ţesuturilor ţintă. De asemenea ar interveni în inhibiţia sintezei de steroizi. Ar diminua nivelul anticorpilor DNA dublucatenari, cu creşterea nivelului complementar şi al plachetelor.

Alături de Danazol s-a mai efectuat tratament cu acetat de Cyproteron şi 19-nortestosteron (Nandrolone) (Manolios şi Schriber).

Plasmafereza ar permite îndepărtarea anticorpilor cu rol patogen şi a complexelor imune aflate într-o cantitate crescută în circulaţie. Ea se asociază, de obicei, cu tratament corticoterapic şi imunosupresor.

Limfoplasmafreza constă în îndepărtarea limfocitelor circulante, fapt care are drept efect diminuarea răspunsului imun şi un efect antiinflamator. Gluck O. şi colab. au obţinut în nefropatia lupică în activitate rezultate favorabile utilizînd limfoplasmafereza în combinaţie cu tratamentul corticoterapic şi cel imunosupresor.

Încercări de *tratament cu un antagonist al receptorului tromboxanului A2 (BM 13177)* au demonstrat un efect favorabil asupra funcţiei renale la bolnavii cu nefropatie lupică (Cinotti G.A. şi Pieruci A.).

Iradierea totală a organelor limfoide are în vedere faptul că o parte a leucocitelor imunocompenente nu se află prezente în circulaţie. Pentru acest motiv s-a încercat iradierea totală limfoidă cu reducerea titrului anticorpilor antinucleari, a anticorpilor anti-DNA, reducerea numărului limfocitelor T şi producerea crescută de imunoglobuline. Strober S. şi colab. raportează rezultate favorabile pe o perioadă lungă de tratament a nefropatiei lupice prin iradiere limfoidă totală.

CICLOSPORINA ÎN TRATAMENTUL BOLILOR GLOMERULARE

Ciclosporina este un polipeptid de origine fungică, care posedă efecte imunosupresive, antiinflamatorii şi antiproteinurice care se află în strînsă interrelaţie.

Mod de acţiune: – A) *efect imunosupresiv prin:*

- inhibiţia secreţiei interleukinei 2 de către limfocitele activate;
- prin inhibiţia secreţiei de alte limfokine care intervin în hipersensibilitatea tardivă (ca factorii de activare ai macrofagelor), precum şi prin inhibarea interferonului gamma.
- inhibiţia factorului de stimulare ai coloniilor.

Prin aceste acţiuni ciclosporina influenţează procesul inflamator glomerular. Astfel:

– blocarea sintezei de interleukină 2 opreşte recrutarea de limfocite T cu rol efector prin supresia funcţiei limfocitelor T helper;

– inhibiţia producţiei de interferon gamma inhibă expresia produşilor sistemului major de histocompatibilitate;

– inhibiţia activării limfocitelor B de către limfocitele T (von Graffenried B.)

– B) *efect antiproteinuric* datorat după Meyrier la 3 factori:

– diminuării permeabilităţii MB faţă de albumină, care ar fi factorul principal;

– vasoconstricţiei renale cu reducerea filtrării glomerulare, care ar fi un factor secundar semnificativ;

– acţiune asupra permselectivităţii MB glomerulare şi în special asupra barierei electronice care respinge moleculele anionice de albumină. Efectul s-ar datora interacţiunii cu polianionul din structurile capilarului glomerular.

Pentru acţiunile sale imunosupresive, antiinflamatorii şi antiproteinurice, ciclosporina şi-a găsit utilizarea în tratamentul bolilor glomerulare mediate imun.

Ciclosporina are un efect favorabil în unele nefrite experimentale:

– nefrita Heymann la şobolan;

– nefrita din cursul bolii acute a serului la iepure;

– nefrita din cursul bolii cronice a serului la şobolan;

– nefrita de tip LED la şoarecele NZB/w.

La om s-au raportat rezultate favorabile prin utilizarea ciclosporinei în tratamentul sindromului nefrotic.

Cele mai bune rezultate au fost semnalate la bolnavii cu SN cu leziuni minime. Ciclosporina se utilizează cu precădere la bolnavii cu SN cu leziuni minime corticorezistente.

Rezultate mai puţin favorabile se obţin la bolnavii cu SN cu GN cu scleroză segmentală şi focală.

S-au efectuat încercări de tratament şi la bolnavii cu GN cu alte tipuri de leziuni morfopatologice, dar cu rezultate mult mai reduse comparativ cu cele din cadrul SN cu leziuni minime.

Ciclosporina este utilizată cu mult succes în tratamentul bolnavilor transplantaţi, mai ales în transplantul de rinichi.

Este utilizată şi în tratamentul bolilor autoimune şi în primul rînd al LED (Farre G. şi colab.). S-au mai făcut încercări de tratament şi în alte boli autoimune, cum ar fi miastenia gravis, polimiozită, pemfigus, diabetul zaharat insulino-dependent.

De asemena, s-a demonstrat efectul ciclosporinei în tratamentul hemopatiilor maligne care interesează limfocitele T.

Efectele secundare ale tratamentului cu ciclosporină sînt variate. S-a evidenţiat o nefrotoxicitate acută cînd se constată o creştere a creatininei serice cu valori în funcţie de doză, de 10 – 15%, realizîndu-se episoade tranzitorii de IRA cu caracter reversibil. La baza acestor episoade ar sta acţiunea ciclosporinei asupra acidului arahidonic. Doza de ciclosporină se reduce dacă nivelul creatininei serice creşte cu peste 30% faţă de valoarea iniţială.

Se observă uneori în cursul tratamentului cu ciclosporină manifestările unui grad de nefrotoxicitate cronică.

Examenul morfopatologic renal poate evidenţia o tromboză glomerulară cu depozite hialine arteriolare, mai rar leziuni de fibroză interstiţială.

În caz de nefrotoxicitate uşoară, se reduce doza şi se potenţează de regulă acţiunea în SN prin asociere cu corticosteroizi.

S-au mai descris şi alte acţiuni secundare, ca şi hepatotoxicitate, hipertrofie gingivală, tulburări digestive etc.

S-a semnalat, în cursul tratamentului cu ciclosporină, uneori apariţia HTA. Rareori se observă tumori maligne de tipul limfoamelor.

TRATAMENTUL ANTICOAGULANT ÎN NEFROPATII

Fenomenele de coagulare au fost incriminate în patogenia leziunilor glomerulare atît în nefropatiile experimentale, cît şi în unele nefropatii umane. De astfel glomerulii prezintă un sistem bine pus la punct al hemostazei. El este compus din factori cu rol protrombotic reprezentaţi de elemente procoagulante şi antifibrinolitice, ca şi din factori antitrombotici reprezentaţi de factori anticoagulanţi şi fibrinolitici. Aceşti factori intervin local asupra adeziunii plachetare şi asupra agregării acestora, precum şi asupra mecanismelor coagulării plasmatice şi ale fibrinolizei (Kanfer A.).

Studii în imunofluorescenţă au evidenţiat depuneri de antigen înrudit cu fibrina/fibrinogenul la nivelul glomerulilor în numeroase afecţiuni glomerulare. Alături de acest antigen, imunofluorescenţa şi tehnicile care utilizează imunoperoxidază au putut evidenţia la nivelul glomerulilor depozite compuse şi din alţi factori ai coagulării. Uneori însă se pot constata depozite ai acestor factori în absenţa celor de fibrină/fibrinogen.

În unele nefropatii se incriminează perturbări ale sistemelor locale ale coagulării existînd activare locală a sistemului coagulării sîngelui, atît pe calea intrinsecă, cît şi pe calea extrinsecă.

Factorul von Willebrand a fost evidenţiat la nivelul mezangiului şi endoteliului de către Ono T şi colaboratorii la toţi bolnavii investigaţi cu GN membranoasă, GN cu leziuni minime şi GN cu depozite de IgA. Cele mai mari depozite electronodense corespunzătoare factorului von Willebrand au fost evidenţiate în GN membranoasă. Ono T. şi colaboratorii consideră că endoteliul glomerular ar fi în GN membranoasă locul de activare al sistemului coagulării precum şi al sistemului plachetar (Ono T şi colaboratorii). Factorul von Willebrand ar media adeziunea plachetară de regiunile subendoteliale după leziunea vasculară.

În nefropatia cu depozite de IgA s-a demonstrat, de către Matsubara şi colaboratorii, activarea şi a căi alterne a coagulării în care factorul VII e activat de către factorul IX, proces facilitat de către activarea sistemului complementar. Matsubara ne recomandă utilizarea tratamentului anticoagulant chiar în cazurile de nefropatie cu depozite de IgA în care nu se evidenţiază depozite de fibrină/fibrinogen la nivelul glomerulilor (Matsubara şi colaboratorii).

Principalele nefropatii umane asociate cu prezenţa depozitelor glomerulare de fibrină sînt, după Ruedin P. şi colaboratorii glomerulonefritele extracapilare, glomerulonefritele mezangiale cu depozite de IgA, glomerulonefritele din cadrul angeitelor necrozante, sindromul hemolitic uremic, nefropatia gravidică, necroza corticală, coagularea intravasculară diseminată cu IRA, rejetul grefei renale (Ruedin şi

colaboratorii): GN proliferative difuze din cadrul lupoeritematoviseeritei se manifestă prin activarea coagulării cu formarea de trombi glomerulari.

În cursul SN există deasemenea perturbări ale hemostazei care sînt traduse prin valori crescute ale factorilor V,VIII, ale fibrinogenului cu hipervîscozitate, scăderea valorilor anticoagulanților plasmatici; activitate fibrinolitică scăzută asociată cu trombocitoză și hiperagregabilitate plachetară (Kaufer A.).

Procesele de coagulare sînt incriminate în leziunile glomerulare din cadrul GN proliferative extracapilare cu formare de semilune. Fibrina se depune la nivelul glomerulilor în zonele de formare a semilunelor. Se pare că sînt incriminate căi diferite de cea uzuală a coagulării.

Importanța intervenției proceselor coagulării în GN proliferativă extracapilară a determinat introducerea tratamentului anticoagulant ca și o metodă terapeutică indicată în acest tip de boală.

În celelalte tipuri de nefropatii utilizarea tratamentului anticoagulant este dificil de estimat, motiv pentru care utilizarea tratamentului anticoagulant cu heparină și medicamente cu acțiune antivitamină K sînt sporadice. Ele se aplică în funcție de experiența celor care administrează tratamentul ca și de investigațiile biologice și, în special, cele histologice care evidențiază participarea proceselor de coagulare în nefropatii.

Studiile experimentale au demonstrat efectul favorabil al defibrinării cu ancrod și a tratamentului fibrinolitic cu streptokinază aplicat la bolnavii cu GN în relație cu depozite de fibrină.

Tratamentele timpurii cu ancrod și streptokinază la aceste animale ar permite o protecție față de alterarea funcției renale. Streptochinaza ar reduce depunerea de fibrină într-o proporție mai mare ca ancrodul (Tipping P.G. și colaboratorii).

Tipping și colaboratorii au emis ipoteza utilizării acestor medicamente în tratamentul GN rapid progresive cu semilune la om (Tipping și colaboratorii.). Tratamentul cu ancrod ar permite unele efecte importante constînd din diminuarea acumulării glomerulare de fibrină, cu reducerea formării de semilune și cu menținerea funcției renale. Tratamentul cu urokinază crește fibrinoliza și scade depozitele glomerulare de fibrină. Este puțin influențată însă proteinuria (Wilson C.).

MEDICAȚIA ANTIAGREGANTĂ PLACHETARĂ

Plachetele participă la procesul inflamator suferind un proces de agregare. Agregarea plachetară a fost observată și în cursul nefropatiilor experimentale, ca de exemplu în cursul GN induse prin intermediul serului nefrotoxic.

Formarea trombilor la nivelul leziunilor glomerulare este concomitentă cu influxul celulelor inflamatorii de la nivelul glomerulului, fără a se putea stabili o relație precisă între aceste două fenomene. Recent, Poelstrak și colaboratorii au demonstrat că radicalii liberi de oxigen produși de neutrofilele activate ar diminua activitatea ADF la nivel glomerular, fapt care ar favoriza formarea trombilor în cursul GN experimentale (Poelstrak și colaboratorii).

La nivelul glomerulului este prezent și un mecanism important antitrombotic care trebuie să prevină fenomenele de agregare plachetară datorate colagenului

prezent la nivelul MB glomerulare cu care celulele sanguine circulante pot veni în contact prin intermediul laminei fenestrate. Acest mecanism antitrombotic ar fi realizat de către activitatea ADP – azică de la nivelul MB glomerulare de proteoglicanii sulfaţi, ca şi de prostaciclina endotelială (Poelstrak şi colaboratorii).

Studiile experimentale au demonstrat un efect favorabil al ticlopidinei şi dipiridamolului, medicamente cu acţiune antiplachetară – în tratamentul GN mediată prin intermediul complexelor imune, produsă prin administrarea albuminei serice bovine la şobolan.

La om, cele mai bune rezultate cu medicaţia antiagregantă plachetară au fost obţinute în GN mezangio-capilară.

PROSTAGLANDINELE ÎN TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITELOR

Studii experimentale au demonstrat că doze farmacologice de prostaglandine din seria E pot atenua dezvoltarea nefritei mediate prin intermediul complexelor imune (Kher V. şi colab.)

În patologia umană s-au efectuat încercări de tratament cu preparate din grupul prostaglandinelor. Bennett şi colab au aplicat pe o perioadă de doi ani tratament cu acidul eicosapentaenoic la bolnavi cu nefropatie cu depozite de IgA. Numai doi bolnavi au prezentat o evoluţie favorabilă a funcţiei renale, iar alţi 37 de pacienţi dintr-un lot de 39 bolnavi trataţi nu au prezentat nici o modificare funcţională renală.

INHIBITORII SELECTIVI AI SINTETAZEI TROMBOXANULUI A_2 ÎN TRATAMENTUL BOLILOR RENALE

Prostaglandinele reprezintă mediatori ai leziunilor renale din cursul procesului inflamator din cadrul GN. Pentru acest fapt s-a propus utilizarea inhibitorului sistemului prostaglandinic în aceste boli.

Inhibitorii ciclooxigenazei de tipul antiinflamatoarelor nesteroidiene, dintre care prototipul principal este indometacina, pot determina, pe lîngă limitarea procesului inflamator, şi scăderea funcţiei renale. Aceasta ar fi în relaţie cu inhibiţia sintezei de prostaglandine vasodilatatoare de tipul PGE_2 şi PGI_2.

Tromboxanul, care este un element al metabolismului prostaglandinelor care amplifică răspunsul plachetar la o varietate de agenţi agreganţi, contractă muscula-

tura netedă vasculară şi mezangiul glomerular. El este produs în principal de către plachete, macrofage, celulele epiteliale şi mezangiale (Patrono C. şi Salvati).

Se ştie că tromboxanul A_2 este un vasoconstrictor puternic care intervine în procesele inflamatorii, motiv pentru care s-a propus utilizarea inhibitorilor sintetazei acestuia în tratamentul GN.

Niva T. şi colab. au utilizat în tratamentul GNC cu SN un inhibitor selectiv al sintetazei tromboxanului A_2 (OKY – 046). Ei au constatat remisiunea completă a SN cu leziuni minime la doi pacienţi trataţi cu acest inhibitor. Aceasta ar fi în relaţie cu ameliorarea barierei capilare glomerulare.

În timpul tratamentului s-a constatat că producţia de PGI_2, care creşte fluxul sanguin renal şi filtrarea glomerulară la pacienţii cu afectare moderată a funcţiei renale, este menţinută (Niva şi colab.).

Inhibitorul selectiv al sintetazei tromboxanului A2 reduce producerea acestuia atît la nivelul glomerulului – de către celulele epiteliale şi mezangiale – cît şi la nivelul plachetelor. În GN ar fi implicată producerea crescută de tromboxan A_2 atît de către celulele glomerulare, cît şi de către plachete şi polimorfonucleare.

Tromboxanul A_2 (TxA_2) ar fi un mediator al leziunilor glomerulare, el putînd să determine în cantităţi crescute o vasoconstricţie arterială, o contracţie mezangială cu reducerea ariei glomerulare de filtrare, cu creşterea agregării şi adezivităţii plachetelor şi leucocitelor.

După Niva T. şi colab. utilizarea inhibitorilor selectivi ai TxA_2 sintetazei în tratamentul GN ar fi justificată prin suprimarea sintezei glomerulare şi plachetare de TxA_2, inhibiţia vasoconstricţiei arteriolare şi inhibiţia contracţiei mezangiale. Un fapt important de semnalat este că probele funcţionale renale sînt nemodificate în cursul tratamentului.

Acţiunea inhibitorului TxA_2 – sintetazei este verificată prin studiul eliminării TxB_2 produs de regulă renal şi a 2,3 di-nor TxA_2 de producţie extrarenală. Pentru aceste motive Niva şi colab. recomandă utilizarea inhibitorilor selectivi ai sintetazei TxA_2 la bolnavii cu GN la care aceşti produşi sînt crescuţi.

ANTAGONIŞTII LEUCOTRIENELOR

Produşii derivaţi din metabolismul acidului arahidonic, respectiv al 15 – lipooxigenazei acţionează ca şi antagonişti ai leucotrienelor, fapt care ridică problema unui potenţial terapeutic în perspectivă al acestora în glomerulonefrite.

În cursul procesului inflamator din cursul GN are loc o activare a metabolismului acidului arahidonic.

Activarea 15 – lipooxigenazei la nivelul polimorfonuclearelor şi macrofagelor determină formarea de leucotriene şi acid 5 – hidroxieicosatetranoic.

Leucotrienele (LT) joacă un rol important în cursul procesului inflamator renal.

Unele dintre ele (LTC_4 şi LTD_4) vor avea un efect vasoconstrictor. LTD_4 mediază reducerea coeficientului de ultrafiltrare şi a ratei de ultrafiltrare glomerulară concomitent cu creşterea presiunii intraglomerulare.

Totodată se produce LTB4 care este substanța ce posedă proprietățile cele mai puternice de chemotactism pentru polimorfonucleare.

Acidul arahidonic prin intermediul 15 – lipooxigenazei suferă un proces de hidroxiperoxidare cu formarea acidului 15 – (S) – hidroxieicosatetranoic. Lipoxigenarea dublă atît în poziția 5 cît și 15 la nivelul neutrofilelor și macrofagelor produce o clasă de produși de interacțiune cunoscuți ca și lipoxine.

Acești produși joacă un rol antiinflamator limitînd acțiunea produșilor cu rol proinflamator. Printre aceștia acidul 15 – (S) – hidroxieicosatetranoic a fost utilizat atît experimental reducînd leziunile inflamatorii în artrita canină, cît și la om unde limitează leziunile din psoriazis.

În glomerulonefrita experimentală cu ser nefrotoxic au fost evidențiate interacțiuni între LTB_4 și acidul 15 – (S) – hidroxieicosatetranoic care au drept urmare deprimarea producției de LTB_4 reducînd infiltrația de polimorfonucleare.

Badr propune utilizarea produșilor rezultați prin intervenția 15 – lipooxigenazei ca un mijloc potențial terapeutic în glomerulopatiile imune.

EFECTUL ANTIPROTEINURIC AL INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE (IEC)

IEC au un efect favorabil asupra valorilor TA la bolnavii cu GN. De asemenea, au un efect de diminuare a proteinuriei. Acesta s-ar datora îmbunătățirii selectivității prin influențarea mărimii barierei glomerulare.

Efectul IEC asupra proteinuriei este demonstrat la bolnavii cu nefropatie diabetică.

Acest efect se desfășoară atît la bolnavii cu TA crescută, cît și la bolnavii cu TA normală. Diminuarea microalbuminuriei a fost demonstrată la bolnavii diabetici normotensivi. La unii bolnavi se constată și o diminuare a ratei de filtrare glomerulară (Tuttle K.R. și colab.).

S-a demonstrat un efect antiproteinuric și la bolnavi cu GN primitive (Lagrue G. și colab.).

Efectul antiproteinuric este asemănător cu cel al antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Meeg. J.E. a constatat un efect cumulativ antiproteinuric al indometacinei care acționează prin scăderea presiunii intraglomerulare capilare datorită vasoconstricției preferențial preglomerulare cu cel al inhibitorilor enzimei de conversie, care ar acționa prin vasodilatație postglomerulară.

Aplicînd acest tratament la zece bolnavi cu sindrom nefrotic, Meeg J. E. și colab. constată o diminuare a proteinuriei la ambele medicamente administrate separat, efect crescut prin asocierea lor. S-a constatat concomitent și o ameliorare a valorilor albuminei serice. Efectul antiproteinuric al indometacinei se instalează rapid în 1 – 3 zile, în timp ce acela al inhibitorilor enzimei de conversie este optim în curs de 4 – 8 săptămîni de tratament (Meeg J. și colab.).

Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie (IEC) poate să se însoțească de unele efecte secundare.

Astfel, au fost descrise cazuri de nefrită interstițială acută ca și de disfuncții tubulare. În producerea nefritei interstițiale acute au fost implicate mecanisme imune, determinînd o nefrită interstițială acută de cauza alergică. Uneori se evidențiază glicozurie (Keane W.F. și colab.). IRA poate apare consecutiv reducerii perfuziei renale și diminuării tonusului arteriolei eferente consecutiv blocării activității intrarenale a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Inhibitorii enzimei de conversie realizează o hipotensiune care poate fi severă în caz de stenoză bilaterală a arterei renale. Ea se poate semnala și în caz de stenoză renală unilaterală în cazul în care afectează un rinichi unic congenital sau cîștigat.

S-a semnalat apariția în cazuri foarte rare a proteinuriei sub tratament cu captopril, fenomenele fiind în general reversibile, proteinuria suferind o rezoluție completă la sistarea tratamentului.

Examenul morfopatologic evidențiază cel mai frecvent la acești bolnavi leziuni de glomerulopatie membranoasă; leziunea inițială ar consta din corpi denși sferici intramembranoși.

Studii recente prospective n-au demonstrat o leziune specială renală la tratamentul cu captopril, modificările histologice fiind observate și la bolnavii hipertensivi inaintea inițierii tratamentului medicamentos (Keane W. F. și colab.).

Utilitatea deosebit de mare în practica clinică a inhibitorilor enzimei de conversie în tratamentul proteinuriei la bolnavii renali, face ca aceste medicamente să fie utilizate cu mult succes în practică. La aceasta contribuie și constatarea foarte rară a unor efecte secundare la inhibitorii enzimei de conversie atunci cînd se aplică în doze adecvate sau se utilizează preparate noi bine tolerate.

TRATAMENTUL TULBURĂRILOR METABOLISMULUI LIPIDIC DIN CURSUL SINDROMULUI NEFROTIC

Sindromul nefrotic (SN) se însoțește de modificări importante ale lipidelor serice. Unele dintre acestea ar determina procesul de ateroscleroză intilnit la acești bolnavi cu afectare frecventă a coronarelor. Sînt incriminate în producerea lor valori crescute ale colesterolului și trigliceridelor serice cu conținut crescut al VLDL și LDL lipoproteinelor. Uneori se semnalează și scăderea HDL colesterolului (Wheeler D.C. și colab.).

La baza tulburărilor metabolismului lipidic ar sta perturbări ale sintezei hepatice de proteine, în special, a albuminei și de lipoproteine, ca și un catabolism perturbat al acestora. În același timp bolnavii cu SN prezintă perturbări ale activității lipoproteinlipazei.

Aceste tulburări ale metabolismului lipidic se ameliorează și chiar dispar în caz de evoluție favorabilă a SN.

Tratamentul perturbărilor metabolismului lipidic din cadrul SN constă din tratamentul de fond al SN, ca şi din cel al terapiei adjuvante, la care se asociază un tratament specific cu medicaţie hipolipemiantă.

Se utilizează mai multe tipuri de medicamente ca şi clofibratul, colestipolul şi probucolul cu care se obţin rezultate favorabile. Mevinolinul are un efect favorabil în reducerea hipercolesterolemiei. De un efect mai redus sînt colestiramina şi acidul nicotinic.

TRATAMENTUL CU IMUNOGLOBULINE ADMINISTRATE INTRAVENOS ÎN DOZE MARI LA BOLNAVII CU NEFROPATII GLOMERULARE

S-a demonstrat că tratamentul cu doze mari de imunoglobuline administrate intravenos poate acţiona imunomodulant, motiv pentru care s-au făcut studii şi în tratamentul glomerulopatiilor umane.

Schifferli J. şi colaboratorii au utilizat la bolnavi cu GN primitive şi SN, ca şi la bolnavi cu GN şi SN din cadrul nefropatiei lupice, un tratament cu IgG intravenos în doze de 0,4 gr/kg zilnic la zece ore interval pe o durată de cinci zile. Ei au constatat rezultate pozitive privind evoluţia tabloului clinic al SN. Concomitent s-a observat o creştere a valorilor creatininei serice, fără ca aceasta să fie în relaţie cu cele ale proteinuriei.

S-au raportat rezultate favorabile prin tratament cu imunoglobuline intravenos în vasculita sistemică, fără a influenţa concomitent şi funcţia renală (Jayne D.R.W. şi colaboratorii).

O îmbunătăţire a tabloului clinic, histologic şi imunologic au constatat-o Lin şi colaboratorii prin aplicarea unor doze foarte mari de gama globulină administrată intravenos la bolnavii cu nefrită lupică rezistentă la steroizi şi medicamente imunosupresive. Astfel, la aceşti bolnavi s-a constatat o scădere a CIC, o creştere a C3, C4 şi CH50, ca şi diminuarea depozitelor glomerulare de IgG.

Tratamentul cu imunoglobuline administrate intravenos în nefropatii se află încă în studiu el nefiind introdus în practica clinică curentă.

BIBLIOGRAFIE

1. BADR. K.R.: 15 – *Lipooxygenase products as leukotriene antagonists: Therapeutic potential in glomerulonephritis.* Kidney Int. 1992, 42, suppl. 38, s.101.

2. BARDANA E.J.: *Recent developments in immunomodulatory therapy.* J. Allergy and Clin Immunol. 1985, 75, 4, 423.

3. BELGIOJOSO di D.G., MAZZUCO G., CASANOVA S., RADAELLI L., MONGA G., MINETTI L.: *Steroid – sensitive nephrotic syndrome with mesangial IgA deposits: a separate entity.* Am. J. Nephrol. 1986, 6, 141.

4. BENIGNI A., PERICO N., REMUZZI G.: *Abnormalities of arachidonate metabolism in experimental ciclosporin nephrotoxicity.* Am. J. Nephrol. 1989, 9, suppl 1,72.

5. BENNETT W.N., WALKER R.G., KINCAID – SMITH P.: *Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA): a twoyear prospective trial.* Clin. Nephrol. 1989, 31, 3, 128.

6. BOOBES Y., BAZ M., DURAND C., JABER K., GOLDSTEIN P., BERLAND Y.: *Early start of intensive therapy in malignant from of IgA nephropathy.* Nephron 1990, 54, 351.

7. BRITISH ASSOCIATION FOR PEDIATRIC NEPHROLOGY: *Levamisole for corticosteroid – dependent nephrotic syndrome.* Lancet 1991, 1, 1555.

8. BRODEHL J., HOYER F.F.: *Ciclosporin in idiopathic nephrotic syndrome of children.* Am. J. Nephrol. 1989, 9, suppl. 1, 61.

9. BRUNS F.J., ADELER D.P.: *Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophophamide and prednisone.* Ann. Int. Med. 1991, 114, 725.

10. CAMERON J.S.: *Treatment of primary glomerulonephritis using immunosuppresive agents.* Am. J. Nephrol. 1989, 9 suppl.1 33.

11. CAMERON J.S.: *Membranous nephropathy-still a treatment dilemma.* N. Engl. J. Med. 1992, 327, 9, 639.

12. CAMERON J.S.: *Memebranous nephropathy and its treatment.* Nephrol. Dial. Transplant 1992, 7 suppl. 1, 72.

13. CATTAN D.C.: *Effect of ciclosporin on active Heymann nephritis.* Nephron. 1988, 48, 142.

14.CATTAN D.C., CADELLA C.J., ROSCOE J.M., CHARRON R.C., RANCE P.C., RITCHIE S.M., COREY P.N., *Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis.* Kidney Int. 1985, 27, 436.

15.CATTAN D.C., DELMORE T., ROSCOE J., COLE E., CARDELLA C., CHARRON R., RITCHIE S., and The Toronto Glomerulonephritis Study Gruop: *A ramidomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy* N. Engl. J. Med. 1989, 320, 210.

16. CINOTTI G.A., PIERUCCI A.: *Renal effects of nonsteroidal anti-inflamatory drugs and thromboxane receptor antagonists in chronic glomerular disease.* Am. J. Nephrol. 1989, 9, suppl. 1, 47.

17. CHENG I.K.P., CHAN K.W., CHAN M-K.: *Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: Disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission.* Am.J. Kid. Dis. 1989, 14, 361.

18.Collaborative study group *of Sandimmun in nephrotic syndrome,* Clin. Nephrol. 1991, 35, suppl. Nr.1, s.48.

19. COUSER W.G.: *Rapidly progresive glomerulonephritis: Classification pathogenetic mechanism and therapy* Am. J. Kidney Dis. 1988, 6, 449.

20.D'AMICO G., FERRARIO F.: *Mesangiocapillary Glomerulonephritis* J. Am. Soc. Nephrol. 1992, 2, suppl. 2, s: 159.

21. D'AMICO G., REMUZZI G., MASCHIO G.: *Effect of dietary protein and lipid in patients with membranous nephroathy and nephrotic syndrome.* Clin. Nephrol. 1991, 35, 237.

22. D'AMICO G. GENTILE M.G.: *Effects of dietary manipulation on the lipid abnormalities and urinary protein loss in nephrotic patients.* Miner. Electrolyte. Metab. 1992, 18, 203.

23. DONADIO J.V., ANDERSON C.F., MITCHEL J.C. III: *Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective trial of platelet inhibitor therapy.* N. Engl. J. Med. 1984, 310, 1421.

24. FAVRE N., MIESCHER P.A., HUANG Y.P., CHATELANAT F., MIHATSCH M.J.: *Ciclosporin in the treatment of lupus nephritis* Am. J. Nephrol. 1989, 9, suppl. 1, 57.
25. FEEHALLY Y., BEATTIE T.J., BRENCHLEY P.E.C., COUPES B.N., HOUSTON I.B., MALLICK N.P., POSTLETLETHWAITE R.J.: *Modulation of cellular immune functional by cyclophospamide in children with minimal-change nephropathy.* N. Engl. J. Med. 1984, 310, 415.
26. FIELD E., STOBER S., SHEMESH O.: *Treatment of membranoproliferative lupus nephritis with lymphoid irradiation (TLI).* Arthritis Rheum. 1984, 27, s.20.
27. FOGO A., HELLINGS S.E., INAGAMI T., KON V.: *Endothelin receptor antagonism is protective in vivo acute cyclosporine toxicity* Kidney Int. 1992, 42, 770.
28. FORD D.M., BRISCOE D.M., SHANLEY P.F., LUM G.M.: *Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type.* I. Limited steroid theraphy. Kidney. Int. 1992, 41, 1606.
29. GONSEVOORT R.T., HEEG J.E., VRIESENDORP R., De ZEEUW D., De JONG P.E.: *Antiproteinuric drugs in patients with idiopathiic membranous glomerulopathy.* Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, suppl 1, 91.
30. GARIN E.H.: *Effect of prednisone on nephrotic peripheral blood mononuclear cele mediated increase in 35 Sulfate uptake in rat glomerular basement membrana.* Nephron 1989, 53, 268.
31. GLASSOCK R.J.: *Secondary membranous glomerulonephritis.* Nephrol Dial. Transpplant 1992, 7, suppl. 1, 64.
32. GLASSOCK R.J.: *Treatment of immunologically mediated glomerular disease.* Kidney Int. 1992, 42, suppl. 38, s.-121.
33. GLASSOCK R.J.: *Natural history and treatment of primary proliferative glomerulonephritis:* A review Kidney Int. 1985, 28, suppl. 17.s:136.
34. GLASSOCK R.J.: *Secondary membranous glomerulonephritis.* Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, suppl. 1, 64.
35. GLASSOCK R.J., ADLER S.C., WARD J.H., COHEN A.H.: *Primary glomerular disease* In: Brenner B.M., Rector F.C. Jr. the Kidney ed. IV. W. B. Sounders Philadelphia 1991, vol. I, 1162.
36. GLASSOCK R.J., BRENNER B.M.: *The major glomerulopathies.* In WILSON J.D., BRAUNWALD E., ISSELBACKER K.J., PETERSDORF R.G., MARTIN J.B., FAUCI A.S., ROOT R.K., HARRISON'S principles of internal medicine. 12 ed Mc Graw-Hilll. Inc. 1991, vol. 2, 1170.
37. GLASSOCK R.J., COHEN A.H., ADLER S.G., WARD H.J.: *Secondary glomerular diseases* in BRENNER. B.M., Rector F.C. Jr.: The Kidney 4 ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphiy 1991, vol.I, 1280.
38. GLUCK O., DORSON W.J.: *Lymphoplasmaphieresis for acute systemic lupus erythematosus (SLE).* Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1984, 30, 678.
39. GLUHOVSCHI Gh., ROMOSAN I., NICOLCIOIU M.: *Aspecte ale nefrotoxicității medicației antiinflamatoare.* Med. Internă 1984, 36,6,489.
40. GLUHOVSCHI Gh., TRANDAFIRESCU VIRGINIA, SABOU I., SCHILLER Ad., PETRICA L.: *Ghid de nefrologie.* 1993, Ed. Helicon Timișoara.
41. GLUHOVSCHI Gh., TRANDAFIRESCU VIRGINIA, SABOU I., SCHILLER Ad., PETRICA L., PITEA V.: *Nefrologie* 1992, vol.I Ed. Helicon Timișoara.
42. GOLDSTEIN R.A., BOWEN D.L., FAUCI A.S.: *Adrenal corticosteroids* in GALLIN J.I., GOLDSTEIN I.M., SNYDERMAN R. Inflamation: Basic Principles and Clinical correlates. Ed. Raven Press. New York 1992, 1061.
43. GREEN A., O'MEARA Y., SHEEHAN J., CARMODY M., DOYLE G., DONOHOE J.: *The use of cyclosporin A in adult nephrotic syndrome:* nine cases and literature review. I.j. M.S. 1990, 159, 6, 178.

44. HONKANEN E., TORNROTH T., GRONHAGEN-RISKA C.: *Natural history, Clinical course and morphological and morphological evolution of membranous nephropathy.* Nephron. Dial. Transplant 1992,7, suppl.1, 35.
45. HEEG J.E., DEJONG P.E., VRIESENDORP R., DEZEEUW D.: *Additive antiproteinurie effect of the NSAID indomethacin and the ACE inhibitor lisinopril.* Am. J. Nephrol. 1990, 10, suppl. 1, 94.
46. IZUMINO K., IIDA H., ASAK M., MIZUMURA Y., SASAYAMA S.: *Effect of the antiplatelet agents ticlopidine and dipyridamole and experimental immune complex glomerulonephritis in rats.* Nephron 1986, 43, 56.
47.JAYNE D.P.W., DAVIES M.J., FOX N.J.V., BLACK C.M., LOCKWOOD C.M.: *Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin.* Lancet 1991, 337, 1137.
48. KANFER A.: *Coagulation factors in nephritis syndrome.* Am. J. Nephrol. 1990, 10, suppl.1,63.
49. KANFER A.:*Glomerular coagulation system in renal diseases.* Renal failure 1992, 14, 3, 407.
50. KEANE W.F., ANDERSON S., AURELL M., DE ZEEUW D., MARINS R.G., POVAR G.: *Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency.* Ann. Int. Med. 1989, 111, 6, 503.
51. KELLER F., SCHWARZ A.: *Grundlagen und Konzepte zur immunsuppresiven Therapie der Glomerulonephritis.* Med. Clin. 1992, 87, 5, 264.
52. KHER V., BARCELLI U., WEISS M., POLLAK V.E.: *Effects of dietary linoleic acid enrichment on induction of immunocomplex nephritis in mice.* Nephron 1985, 39, 261.
53. KLINGEL R., MEYER zum BUSCHENFELDE K.H.: *Glomerulonephritis and Hepatitis-B-Virus Infektion.* Dtsch. med., Wschr. 1990, 115, 1803.
54. LAGRUE G., ROBEVA R., LAUREN J.: *Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease.* Nephron 1987, 46, 99.
55. LAI K.N., LAI F.M., CHUI S.H., LEUNG K.N., LAM C.W.K.: *Effect of cyclosporin on lymphocyte subpopulations and immunoglobulin in production in IgA nephropathy.* Nephron, 1989, 52, 307.
56. LIN C-J., HSU C.C., CHIANG H.: *Improvement of histological and imminological changes in steroid and immunosupressive drug-resistent lupus nephritis by high dose intravenous gammaglobulin.* Nephron, 1989, 53, 303.
57. MANASIA M., *Glomerulonefritele poststreptococice.* În NEGOIŢĂ C., VLAICU R., DUMITRAŞCU D., Clinica Medicală. Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983, 340.
58. MANOLIOS N., SCHRIEBER L.: *Current concepts in the etiopathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus* (SLE). Aust. NZY. Med. 1986, 16, 729.
59. MATSUBARA M., AKIU N., OOTAKA T., SAITO T., YOSHINAGA K.: *Glomerular deposition of coagulation factors VII, VIII, and IX in IgA nephropathy: posible coagulation system involvement in IgA nephropathy,* Nephron, 1989, 53, 381.
60. Mc ENERY P.T., Mc ADAMS A.J., WEST C.D.: *The effect of prednisone in a high-dose, alternate-day regimen in the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis.* Medicine 1986, 64, 401.
61. Mc GINELEY E., WATKINS R., Mc LAY A., BOULTON JONES J.M.: *Plasma exchange in the treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis.* Nephron 1985, 40, 385.
62. MENARD O., FELDMANN L., MARTINET Y., ARBOIT F., RENOUT E., CHABOT F., KESSLER M., SEIGNEUR Y., AYMARD B., LAMYP.: *Syndrome de Goodpasture.* Ann. Med. de Noney et de l'EST 1990, 29, 79.
63. MENDOZA S.A., REZNIK V.M., GRISWOLD W.R., KRENSKY A.M., YORGIN P.D., TUNE B.M.: *Treatment of steroid-resistent focal-segmental*

glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. Ped. Nephrol. 1990, 4, 303.

64. MEYER A. and Collaborative Group of the Societe de Nephrologie: *Ciclosporin in the treatment of nephrosis. Minimal change Disease and Focal-segmental Glomerulosclerosis.* Am. J. Nephrol. 1989, 9, suppl. 1, 65.

65. MEYER A.: *Antiproteinuric and immunological effects of cyclosporin A in the treatment of glomerular disease.* Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, suppl. 1, 80.

66. MEYER A. and Collaborative Group on the societe de Nephrologie. *Ciclosporin in the treatment of nephrosis.* Am. j. Nephrol. 1989, 9, suppl. 1,65.

67. MEYER A.: *Treatment of glomerular disease with Cyclosporin A.* Nephrol. Dial. Transplant. 1989,4,923.

68. MEYER A.: *Antiproteinuric and immunologic effects of cyclosporin A* in the treatment of glomerular disease. Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, suppl.1,80

69. Modification of diet in renal disease Study Group. Editorial review by LUKE R.G.: *The modification of diet in renal disease study design methods and results from feasibility study.* Am. J. Kidney Dis. 1992, XX, 1,18.

70. NIAUDET P. and the French Society of Paediatric Nephrology: *Comparision of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial.* Pediatr. Nephrol. 1992, 6,1.

71. NYROP M., OLGAARD K.: *Ciclosporin A treatment of severe steroid resistant nephrotic syndrome in adults.* J. Int. Med. 1990, 227, 65.

72. ONO T., KANATSU K., DOI T., SEKITA D.I., ONOE C., NAGAI H., MUSO E., YOSHIDA H., TAMURA T., KAWAI C.: *Ultrastructural distribution of von Willebrand factor in human glomerular disease.* Nephron. 1989, 53, 311.

73 ONO T., KANATSU K., DOI T., SEKITA K .I., NAGAI H., MUSO E., YOSHIDA H., TAMURA T., KAWAI C.: *Immuncelectron microscopic localization of fibrin related antigen in human glomerular disease.* Nephron 1989, 52, 238.

74. PATRONO C., SALVATI P.: *Tromboxane biosynthesis and pharmacologic modulation in progressive glomerulosclerosis.* Am.J. Nephrol. 1989, 9, suppl.1, 13.

75. PEI Y., CATTRAN D., DELMORE T., KATZ A., LANG A., RANCE P.: *Evidence suggesting under-treatment in adulte with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis.* Am. J. Med, 1987, 82, 938.

76. POELSTRAK., HARDONK M. J., KOUDSTALL J., BAKKER W.W.: *Intraglomerular platelet aggregation and experimental glomerulonephritis.* Kidney Int. 1990, 37, 1500.

77. POLIAK V.E.: *Treatment of Membranous Glomerulonephropathy.* Am. J. Kidney Dis. 1992, XIX., 1, 68.

78. PONTICELLI C., FOGAZZI C.B.: *Methylprednisolone pulse therapy for primary glomerulonephritis.* Am. J. Nephrol. 1989, 9, suppl.1,41.

79. PONTICELLI C., ZUCCHELLI P., PASERINI P., CESANA B.,: and The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy. Treatment Study Group. N. Engl. J. Med. 1992, 327, 9, 599.

80. ROSTOKER G., BELGHTI D., BENMAADI A., REMY P., LANG P., WELL B.: *Long-term cyclosporin. A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy.* Nephron 1993, 63, 3, 335.

81. RITZ E., ANDRASSY K., TSCHOPE W.: *Nierenkrankheiten. Storungen des Elektrolyt-Wasser und Säure-Basen-Haushaltes in Schettler,* G., GRETEN H.: Innere Medizin G. Thieme Stuttgart-New York 8 ed. 1990, vol.I, 260.

82. ROSENBERG M.E., SWANSON J.E., THOMAS B.L., HOSTETER T.H.: *Glomerular and hormonal responses to dietary protein intake in human renal disease.* Am J. Physiol 1987, 253 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 22) F-1083.
83. RUEDIN P., MAR N P.Y., LEMOINE R.: *Hemostase glomerulaire: aspects physiopathologiques de la formation des depots de fibrine dans les nephropathies experimentales et humaines.* Med. Hyg. 1989, 47, 552.
84. SABO I., GLUHOVSCHI Gh., GOLEA O.: *Actualităţi in tratamentul glomerulonefritelor cronice.* Med. Int. 1986, 38, 5, 429.
85. SCHENA F.P., CAMERON J.S.: *Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritides in adult: a retrospective survey.* Am. J. Med. 1988, 85, 315.
86. SCHIFFERLI J., LESKI M., PAVRE H., IMBRACH P., NYDEGGER U., DAVIES K.: *High-dose intravenous IgG treatment and renal function.* Lancet. 1991, 337, 457.
87. SCHREINER G.F.: *Dietary treatment of immunologically mediated renal disease.* Kidney Int. 1991, 39, suppl.31, s.49.
88. SIEBERT H.G., MAURIN N.: *The therapy of rapidly progressive glomerulonephritis.* Klin. Wochenschr. 1989, 61, 1001.
89. SHEARMAN J.D., ZHOU G.Y., AARONS I., SMITH P.S., WOODROFFE A.J., CLARKSON A.R.: *The effect of treatment with prednisolone or cyclophosphamide-warfarin-dipyridamole combination on the outcome of patients with membranous nephpathy.* Clin. Nephril. 1988, 30, 320.
90.STROBER S., FARINAS M.C., FIELD E.H., SOLOVERA J.J., KIBERD B.A., MYERS B.D., HOPPE R.T.: *Treatment of lupus nephritis with total lymphoid irradiation.* Arthritis Rheumatism 1988, 31, 7, 850.
91. TARSHISH P., BERNSTEIN J., TOBIN J.N., EDELMAN Jr. Ch. M.: *Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alterate day prednisone a report of the International Study of Kidney Disease in Children.* Pediatr. Nephrol. 1992, 6, 123.
92. TIPPING P.G., THOMPSON N.M., HOLDSWORTH S.R.: *A comparison of fibrinolytic and defibrinating agents in established experimental glomerulonephritis.* Br. J. Exp. Path. 1986, 67, 481.
93. TUTTLE K.R., DE FRONZO R.A., STEIN J.H.: *Treatment of diabetic nephropathy a rational approach based on its pathophysiology.* Seminars in Neurology 1991, 11,2, 220.
94. URSEA N., DUMIT SCU V.: *Glomerulonefritele.* În PĂUN R., Tratat de medicină internă. Bolile rinichiului. Ed. Medicală Bucureşti 1987, 284.
95. WILSON C.B.: *The renal response to immunologic injury* in BRENNER, B.M. Rector F.C. Jr. The Kidney ed. IV. W.B. Saunders Philadelphia 1991, vol.I. 1162.
96. WAOTERS J.P.: *Treatment immunosoupresseur du syndrome nephrotique.* Schweiz Med. Wschr. 1989, 119, 31/32, 1086.
97. WEST C.D.: *Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood.* Pediatr. Nephrol. 1992, 6, 96.
98. WHEELER D.C., VARGHESE Z., MOORHEAD J.F.: *Hyperlipidemia in nephrotic syndrome.* Am . J. Nephrol 1989, 9, supll. 1,78.
99. ZELLER K.R., WHITTAKER E., SULLIVAN L.: *Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in pacients with insulin dependent diabetes mellitus.* N.Engl. J.Med. 1991, 324, 78.
100. ZIETSE R., WENTING G.J., KRAMER P., MULDER P., SCHALEKAMP M.A., WEIMAR W.: *Contrasting response to cyclosporin in refractory nephrotic syndrome.* Clin. Nephrol. 1989, 31, 22.

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ PRIN NECROZA TUBULARĂ STADIU ACTUAL ŞI PERSPECTIVE

Prof. dr. MIHAI MANASIA
Clinica de nefrologie U.M.F. Cluj-Napoca

CONSIDERAŢII GENERALE

Insuficienţa renală acută (IRA) definită ca un sindrom clinic şi umoral realizat de alterarea relativ b..scă în cîteva ore – zile* – a funcţiilor renale de excreţie şi reglare, reprezintă consecinţa finală a unor dezordini prerenale (–hipoperfuzie – tabelul 3), postrenale (obstrucţia fluxului urinar – tabelul 4), ori a unor boli renale intrinseci (necroza tubulară acută, nefropatii intrestiţiale, glomerulare, vasculare (tabelul 1).

În ultimii ani s-au făcut progrese tehnice remarcabile pentru terapia pacienţilor cu IRA, dar mortalitatea globală oscilează între 30–80% (6, 33, 59). Din acest motiv studiul şi descifrarea acestor situaţii constiuie un subiect de cercetare, dar şi de controversă; „IRA este o colecţie de paradoxuri" (10, 22).

Incidenţa IRA – necesitatea dializei. Într-o statistică a Societăţii Europene de Dializă şi Transplant Renal (EDTA, 1982) pe date culese din 32 ţări reiese că în medie 28,9 pacienţi dintr-un milion de locuitori au nevoie de dializă pe an (v. 33); alte studii conchid că numărul bolnavilor variază între 30–60 şi se practică aprox. 200 dialize/an, la 1 milion de locuitori. Se mai apreciază că pentru fiecare pacient care necesită dializă există aprox. 10–12 cu forme uşoare de IRA care beneficiază de tratament conservativ (v. 33). Aceste date demonstrează frecvenţa crescută a IRA. De altfel, unele cercetări (v. 1) arată că aprox. 5% dintre pacienţii unor unităţi medicale sau chirurgicale din spitale generale dezvoltă un episod de IRA. Afecţiunea, care apare la orice vîrstă, (2, 3, 49, 52, 58) se întîlneşte la 3–23% dintre pacienţii unei secţii de terapie intensivă – pînă la 50% la cei cu arsuri (2, 3, 17, 19).

*Cînd simptomatologia se instalează mai lent, în cîteva zile sau săptămîni, IRA este etichetată de majoritatea autorilor ca „rapid progresivă" (2, 61).

În ceea ce priveşte cauzele, se apreciază că din numărul global de IRA ponderea cea mai importantă (40–80%) o reprezintă IRA prerenală. Dintre cele organice, necroza tubulară acută (NTA) este responsabilă de cca 75–80% (1/4 dintre acestea ar fi supraadăugate unei suferinţe renale preexistente**, 12–15% boli renale parenchimatoase, iar 5% ar fi IRA obstructivă (1, 2, 8, 11, 19).

În acest capitol se vor prezenta, adesea succint, principalele cauze, patogenia, morfopatologia, unele metode de diagnostic şi tratament din IRA prin NTA (IRA „intrinsecă", „neinflamatorie"), insistîndu-se asupra unor aspecte actuale şi perspective imediate şi de viitor.

NECROZA TUBULARĂ ACUTĂ

NTA (acest termen, deşi uneori impropriu – vezi anatomia patologică, se bucură de o largă adeziune) reprezintă, după cum s-a arătat, cea mai frecventă cauză de IRA organică, iar evenimentul iniţiator – ischemic sau toxic – este adesea uşor de identificat (tabelul 1).

Tabelul 1

Boli renale intrinseci cauze de IRA

1. *Necroza tubulară acută*
   a) – majoritatea cauzelor care produc IRA prerenală (IRA „postischemică") (v. tabelul 3.)
   b) – prin nefrotoxine
   – *exogene* – agenţi farmacologici (antibiotice-aminoglicozide, polimixine, amfotericina B, cefalosporine; substanţe de contrast iodate; citostatice (cisplatin, spreptozotocin, mitomicin); diuretice mercuriale-tycrynafen etc.
   – *endogene* – pigmenţi hemoglobinurici (hemoglobinurii după transfuzii cu singe incompatibil, hemolize prin substanţe toxice sau reacţii imunologice); mioglobinurici (sindrom de strivire, boli musculare, come prelungite etc.).
   – *diverse* – oxalaţi, uraţi, nivel crescut de calciu, lanţuri uşoare, ciclosporina.
2. *Alte boli renale parenchimatoase*
   a) – afecţiuni interstiţiale (şi tubulare) acute-nefrite intestiţiale acute bacteriene sau abacteriene, alergice, metabolice, necroza papilară bilaterală.
   b) – afecţiuni glomerulare-glomerulonefrita acută poststreptococică, din endocardita lentă, glomerulonefrita rapid progresivă, glomerulonefrita de shunt, sindromul Goodpasture, LES, purpura Henoch-Schönlein, etc.
   c) – afecţiuni vasculare- pe vasele mici (necroza corticală renală bilaterală, periarterita nodoasă, angeite necrozante, sindrom hemolitic-ouremic, etc.); pe vasele mari (ocluzia arterială sau venoasă bilaterală, disecţia aortei ce interesează şi arterele renale, tulburări reno-vasculare acute).

**Prin IRA supraadăugată majoritatea autorilor înţeleg afectarea acută de către agenţi ischemico-toxici a unor bolnavi cu leziuni renale anterioare, cu IRC stabilizată. Creatininemia creşte brusc cu peste 50%, faţă de valoarea de bază (2, 5, 61).

Factorii etiologici și aspectul clinic al NTA s-a schimbat mult în ultimele decade. Pînă în 1970 situațiile catastrofale, traumatismele obișnuite și chirurgia „generală" erau cauzele comune; în ultimul timp intră în discuție tulburări hemodinamice intrarenale, postmedicamentoase, „toxice iatrogene" – antibiotice, antineoplazice, substanțe de contrast iodate, intervenții cardio-vasculare laborioase, IRA după transplant renal, după ciclosporină, la bolnavii cu SIDA (25) etc.

Toți autorii subliniază intricarea dintre hipoperfuzia renală și agresiunea toxică (asociere întîlnită în aprox. 60–80% a cazurilor) care realizează o formă de IRA mai severă, frecvent oligurică cu prognostic mai grav. La noi, pînă în 1989, IRA post abortum reprezenta aprox. 50% (38, 42, 55, 57) din totalul IRA. În ultimii trei ani, în statistica Clinicii de Nefrologie, cauzele chirurgicale (inclusiv pe cord deschis și aortă abdominală) reprezintă aprox. 50%; cele medicale (postinfecțioase – septicemii, șoc, postmedicamentoase, aproximativ 40%), iar cele corelate cu sarcina sub 10%.

La pacienții cu evoluție favorabilă IRA, parcurge clinic trei faze: inițială („de instalare"), de uremie confirmată și de reluare a diurezei. Schimbarea clinică majoră, din ultimul timp, a fost descrierea formelor nonoligurice (diureză peste 500 ml/24 ore, întîlnită la aprox. 30% din cazuri). Acestea, comparativ cu formele oligoanurice au fazele evolutive mai scurte, nivelul azotemiei mai redus, necesită dialize mai puține, au complicații rare și mortalitate relativ scăzută.

Patogenia (2, 3, 4, 18, 25, 56, 62). Cercetările mai vechi și noi, care realizează prin diverse modele experimentale – ischemice sau toxice – NTA, caută în esență să precizeze – factorii care inițiază, – care întrețin IRA și – care sînt mecanismele restituției funcției renale, cunoașterea mai bună a acestora avînd implicații practice, teraputice.

Elementul cheie în modelele ischemice este reducerea fluxului sanguin renal (FSR) și independent de natura nefrotoxică sau ischemică, elementul comun pentru ambele forme este descreșterea fluxului urinar tubular. Datele actuale sînt incomplete, controversate și culese mai ales din cercetări experimentale, care nu pot fi extrapolate în întregime la om. În fig. 1 sînt prezentați schematic factorii vasculari, glomerulari și tubulari implicați în scăderea-reducerea ratei filtrației glomerulare (RFG)

Teoria obstrucției tubulare susține că elementele intraluminale – celule descuamate, necrozate, cilindrii, – și/sau edemul interstițial – găsite frecvent la pacienții cu NTA – ar fi cauza scăderii RFG. Presiunea hidraulică, crescută deasupra obstacolelor, care de fapt nu se găsesc în toți nefronii, ar declanșa vasoconstricția arteriolei aferente. Date cumulative indică că acest mecanism este frecvent în unele forme ischemice și methemoglobinice, dar nu este singular. Prezența și abundența cilindrilor pot contribui la prelungirea oliguriei. Cristaluria masivă și acută (uratică, oxalică, de acid folic) poate produce IRA, deși toxicitatea lor renală este minimă sau absentă.

Ipoteza retrodifuziunii care caută să explice oligoanuria prin reabsorbția completă a filtratului glomerular, la nivelul capilarelor postglomerulare, datorită permeabilității crescute a tubilor lezați („retrodifuziune neîngrădită") nu pare să joace un rol important în patologia umană.

Modificările hemodinamice și glomerulare care duc la scăderea RFG sînt complexe, incomplet elucidate, dar intens cercetate (2, 3, 4, 5, 8, 11, 34, 50, 54).

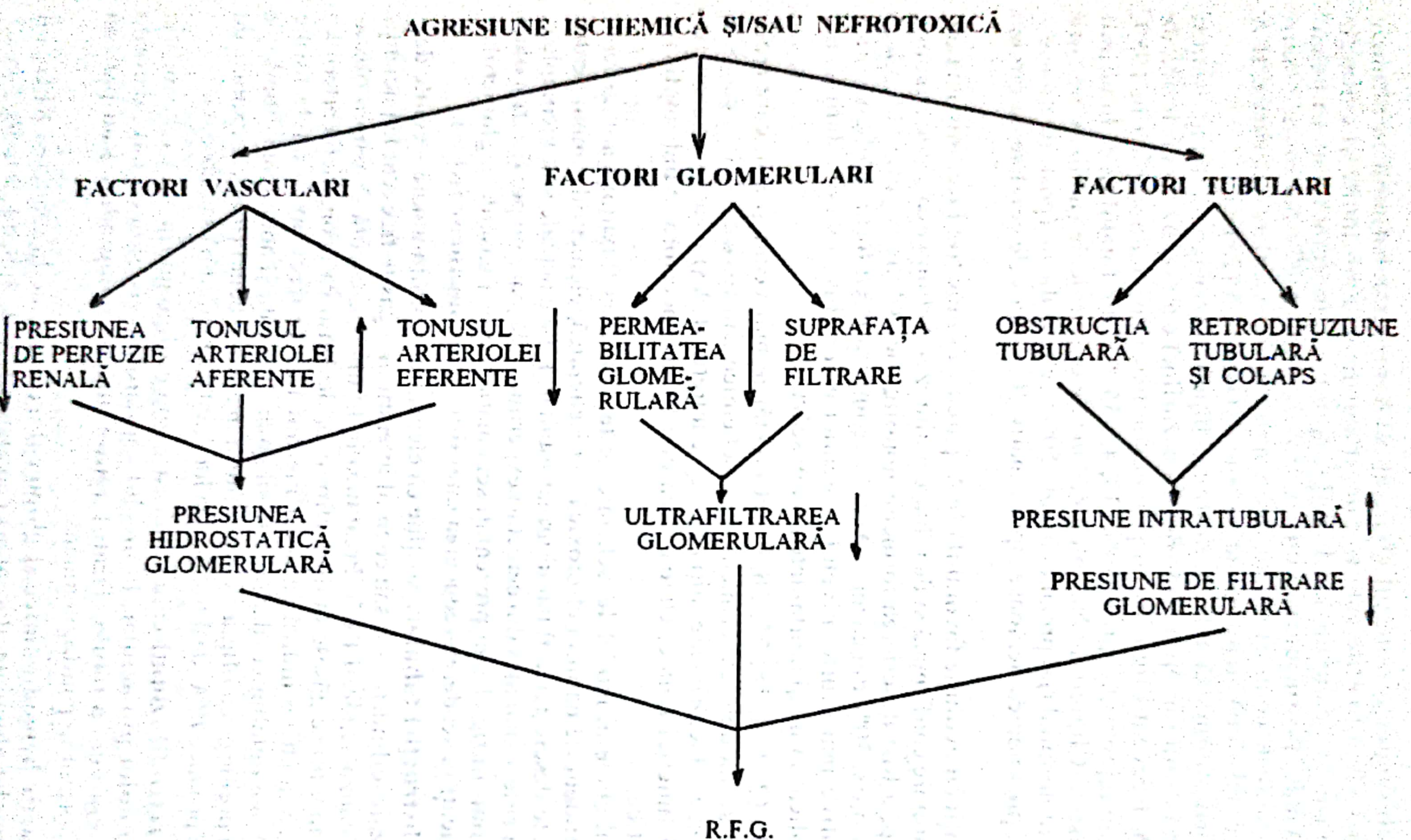


Fig. 1. – PATOGENIA POSIBILĂ A INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE (reprezentarea schematică a factorilor şi mecanismelor implicate în inițierea, menținerea reducerii sau suprimării ratei de filtrare glomerulară – R.F.G.: diversele mecanisme pot fi operative în grade variate, în funcție de cauza, severitatea şi faza evolutivă a IRA) (detalii în text) (adaptat după 5, 6, 7, 33).

Declinul FSR este o constatare frecventă în IRA ischemică, chiar în prezența tensiunii arteriale sistemice normale. Aceasta implică o creștere a rezistențelor vasculare renale la nivelul arteriolei aferente; recent, studii prin echo- doppler arată creșterea rezistenței mai ales în arterele interlobare (11). Aceste artere fiind bogate în inervații adrenergice ar favoriza distribuirea FSR dinspre nefronii superficiali (realizînd ischemia corticalei) către cei profunzi.

Creșterea rezistențelor vasculare s-ar datora: – tumefierii celulelor endoteliale, la care contribuie alterarea proceselor de transport transmembranar de sodiu; – stimulării sistemului simpatic (dar IRA „vasomotorie" apare și în rinichiul transplantat și denervat); – sistemului renină-angiotensină (hipertrofia aparatului juxtaglomerular și secreția crescută de renină prezente în fazele inițiale, ar pleda în acest sens) (blocarea sistemului cu inhibitori ai enzimei de conversie nu protejează împotrivă apariției IRA).

La vasoconstricția arteriolei aferente au mai fost incriminate și alte substanțe care contribuie în mod fiziologic la autoreglarea FSR: vasopresina, neuropeptidul Y, substanța P, tromboxanul, precum și activarea complementului (3, 6, 8). Efectul hormonului natriuretic atrial, vasodilatator renal, nu este bine dovedit (29). În schimb, activitatea endotelinei la nivelul renal este relativ mai bine documentată în ultimii ani (14, 23, 60). Substanța crește rezistența vasculară renală cu reducerea FSR, a RFG și a coeficientului de ultrafiltrare glomerulară. Nivele plasmatice crescute de endotelină, în special ET_1, au fost găsite în IRA, în șocul cardiogen, în endotoxinemie, după administrarea de ciclosporină, ca de altfel și în alte afecțiuni – inclusiv în insuficiența renală cronică (66). Secreția sa este stimulată de angiotensina I, vasopresină, tromboxan, factorul de creștere, interleukina 1. Recent se fac cercetări cu fosforamidon, inhibitor al enzimei de conversie a endotelinei, pentru a cuantifica exact rolul jucat de aceasta în IRA și în alte afecțiuni.

Depleția de substanță vasodilatatoare (prostaglandina, bradikinina) este dovedită indirect și în patologia umană (5, 6, 7, 10, 11, 12, 50) (v. IRA după antiinflamatorii nesteroidiene).

Dilatația arteriolei eferente este considerată prin semne indirecte ca un mecanism potențial de reducere a RFG (5, 7, 10, 11, 62).

Reducerea coeficientului de ultrafiltrare a capilarelor glomerulare (Kf). În principiu orice proces care reduce suprafața de filtrare sau disrupe integritatea capilarelor influențează (scade) K_f. Deși examinările histologice de rutină nu evidențiază leziuni (microscopia electronică arată modificări subtile), alterarea funcțională există și se explică prin faptul că glomerulii conțin elemente mezangiale contractile care pot fi activate de către mediul umoral alterat din NTA.

Scăderea FSR ar fi în legătură și cu mecanismul de feed-back tubuloglomerular. Absența reabsorbției tubulare proximale de sodiu, datorită leziunilor locale, antrenează un aflux crescut al acestui cation la tubul distal. Se produce vasoconstricția arteriolei aferente, oprirea RFG prin intrarea în joc a complexului macula densa a aparatului juxtaglomerular cu secreție de renină crescută și în final sinteză locală de angiotensină II; ipoteza, deși atractivă teoretic, nu a fost demonstrată de mulți autori (24, 33).

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Cercetările din ultimii ani (inclusiv prin microscopie electronică) au arătat că afectarea tubulară de grade și distribuție variate, a celulelor epiteliale și/sau membranei bazale este constantă și dominantă, (realizînd

tubulonecroza, respectiv tubulorhexis) a lumenului (resturi celulare, componente ale marginii în perie, detritusuri, cilindrii); leziunile interstițiale sînt frecvente (edeme, infiltrat limfoplasmocitar – responsabile de mărimea dimensiunilor rinichilor); glomerulii și vasele aû modifiări reduse sau absente la microscopia optică (în lipsa coagulării intravasculare diseminate); aparatul juxtaglomerular apare uneori tumefiat (6, 7, 11, 16, 30, 33). Există particularități dependente de agentul etiologic. Descrierea magistrală a lui Oliver (1951) care făcea distincția între localizarea particulară a leziunilor tubulare ischemice și respectiv toxice este în prezent pusă sub semnul întrebării (11, 16, 30). Se consideră că leziunile elementelor tubulare situate la nivelul membranei externe a tubilor proximali (celule de tip S_3), dar mai ales cele din ramura ascendentă a ansei lui Henle ar avea o importanță particulară în geneza și menținerea IRA (7, 8).

Patofiziologia leziunilor tubulare celulare din care rezultă necroza lor este multifactorială, iar susceptibilitatea variatelor segmente ale nefronului la insulte este diferită, probabil în legătură cu diferențele lor metabolice.

Alterarea transportului transmembranar, tumefierea și leziunile membranei sînt etape premergătoare principale (fig. 2). Creșterea calciului intracelular și generarea de metaboliți toxici ai oxigenului sînt factori importanți corelați cu ischemia (6, 7, 24, 64). Supraîncărcarea cu calciu are multiple consecințe metabolice: lipsa cuplării fosforilării oxidative a pompei de Na – K, ATP, scăderea *p*H-ului, precipitarea de fosfați de calciu în matricea mitocondriilor, vasoconstricție prin activarea calmodulinei, etc. Scăderea ATP-ului intracelular se însoțește de creșterea produșilor săi de degradare, inclusiv hipoxantina; aceasta generează radicali liberi de oxigen. Hidrogenul peroxid și radicalul hidroxid produc modificări ale funcției și structurii membranei. Experimental, inhibitorii xantin-oxidazei, superoxidismutaza și dimetiltioureea, care înlătură radicalii de oxigen, protejează rinichiul ischemic (8, 24, 64).

O problemă controversată o constituie existența respectiv, susceptibilitatea rinichiului la leziuni ulterioare în timpul IRA. În unele modele experimentale s-a putut demonstra o rezistență la inducerea unui al doilea episod de IRA (cel puțin în primele săptămîni de la vindecare). Există însă și dovezi care arată posibilitatea recurenței. De aceea este de dorit evitarea pe cît posibil la bolnavii cu IRA a factorilor ce pot agrava leziunile renale (ex. hipotensiunea arterială, administrarea de antibiotice nefrotoxice etc.) (v. 33).

Modificările subcelulare, celulare și mecanismele procesului de regenerare celulară tubulară sînt redate în fig. 2.

Procesele de regenerare celulară încep la 48–72 ore de la debut și sînt dominante după 8–12 zile (16, 18, 27, 33, 38). Mecanismele de regenerare a celulelor tubulare agresate neletal, foarte complexe, incomplet elucidate sînt studiate intens în ultimul timp, deoarece refacerea funcției acestor celule este de importanță majoră în procesul de vindecare (63). În IRA regenerarea, proces anabolic care apare pe fondul catabolismului proteic și dezechilibrelor electrolitice, ar fi datorită unor *factori de creștere* elaborați din surse renale și/sau sistemice. Acești factori sînt polipeptide care pot stimula sinteza de ADN și mitozele celulare. Ei acționează asupra celulelor țintă prin legarea de receptori specifici de suprafață determinînd activarea mecanismelor efectoare intracelulare și declanșarea unor cascade biochimice care inițiază sinteza de ADN. Celulele epiteliale tubulare indemne, prin mecanism autocrin și paracrin eliberează factori de creștere (de ex. epidermal growth factor – EGF – în ansa subțire

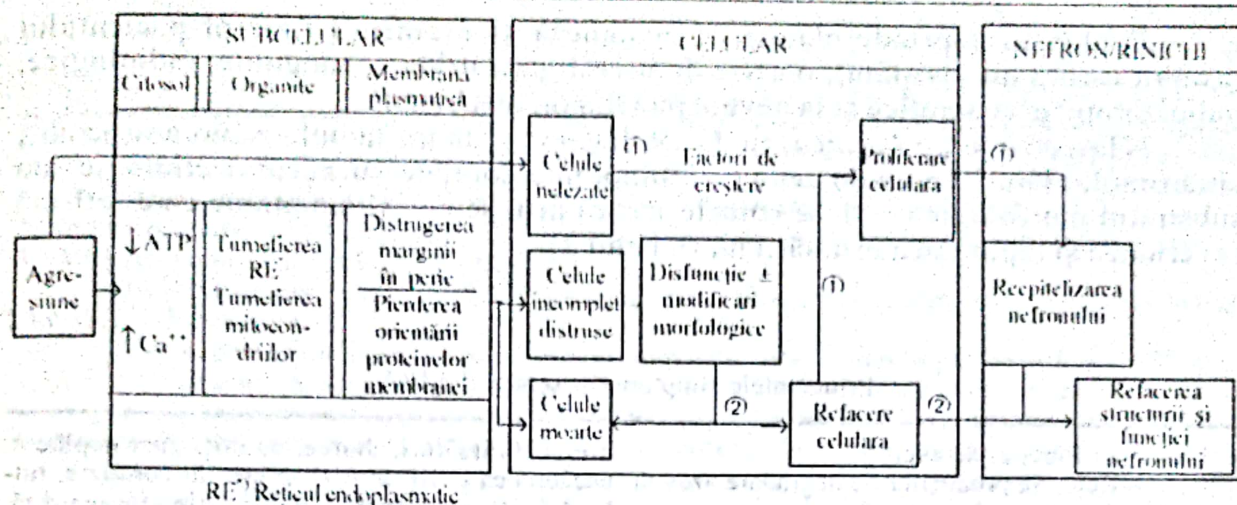


Fig. 2. *Refacerea celulei epiteliale renale după agresiunea acută.* Agresiunea renală, ca de exemplu cea din hipoxie, poate să afecteze citosolul, organitele celulare sau membrana plasmatică. Celulele pot fi neafectate, lezate parțial sau distruse. Celulele moarte pot fi înlocuite prin proliferarea celulelor nelezate sau a celor lezate parțial (calea 1). Celulele lezate parțial pot să moară sau să își recupereze ulterior structura şi funcția (calea 2). Se pare că factorii de creştere joacă un rol în răspunsul proliferativ din calea 1, şi posibil, în recuperarea celulelor lezate parțial (calea 2) (după 63).

a lui Henle, în tubul colector distal; IGFI – insuline like growth factor – se produce la nivelul tubului proximal; interleukina 1 în celulele mezangiale etc.; toate acestea ar putea orchestra refacerea celulară). Angiotensina II stimulează, în cultură, hipertrofia celulelor tubulare proximale. Prin semnal de feed-back negativ – TGT (Transforming Growth factor) limitează proliferarea celulelor în momentul refacerii complete a nefronului (v. 63). Importanța acestor date încearcă să fie verificată terapeutic.

Semnificația şi importanța leziunilor interstițiale, de regulă focale, constituie subiect de controversă şi cercetare.

Unii autori etichetează substratul morfologic renal în IRA ischemico-toxică cu termenul de *nefrită tubulo-interstițială acută*, subliniind prin aceasta importanța leziunilor interstițiale în patogenia, evoluția şi prognosticul IRA (28, 35, 38, 41, 52, 65). Se susține că pe un preparat histologic, obținut de regulă la cîteva zile de la debutul IRA (îndeosebi celor secundare şocului septic) în prezența leziunilor tubulare şi interstițiale este deseori dificil de a deosebi care dintre ele sînt „primare şi prevalente"; din acest motiv termenul de nefrită tubulo-interstițială acută ar fi mai corespunzător. Se recunoaşte însă că leziunile interstițiale sînt în ansamblul IRA inconstante (lipsesc în IRA toxică de gravitate medie), că se întîlnesc mai ales în prezența rupturii membranei bazale; în lipsa vindecării se transformă în focare de fibroză.

ASPECTE CLINICE ŞI DIAGNOSTICUL IRA

În abordarea sistematică a unui bolnav cu IRA se parcurg, în general, următoarele etape: 1) recunoaşterea IRA; 2) precizarea etiologiei şi eventual a patogeniei (diagnosticul diferențial al diverselor forme de IRA); 3) instituirea unei terapii simptomatice şi etiopatogenice – „terapie conservatoare" sau apelarea la mijloace de epurare sanguine.

Evaluarea cuprinde alături de anamneză şi examenul fizic al pacientului (asupra cărora nu insistăm), o serie de investigaţii urinare, sanguine, radiologice, radioizotopice, ecografice şi la nevoie puncţia biopsie renală.

NTA, cu evoluţie ciclică, cînd este diagnosticată în stadiul de „uremie acută", sindromul, alături de unele semne şi simptome corelate cu agentul etiologic sau substratul morfologic renal, se caracterizează prin semne şi simptome care reflectă severitatea şi rapiditatea instalării lor (tabelul 2).

Tabelul 2

Principalele simptome şi semne din IRA

I. Pierderea funcţiei de excreţie – Retenţia produşilor de degradare azotată şi a altor substanţe	greţuri, vărsături, diaree, sughiţ, gust neplăcut, uscăciunea gurii, prurit, ameţeală, confuzie, tulburări ale conştienţei, neuropatie, pericardită, tendinţe la hemoragii, scăderea rezistenţei la infecţii, reducerea capacităţii de vindecare a plăgilor, comă
II. Pierderea funcţiei de reglare – retenţia de apă şi sare	edem periferic, pulmonar, cerebral, ascită, colecţie pleurală, hipertensiune arterială
– retenţia de potasiu	astenie, fatigabilitate, paralizie, modificări ECG cu unde T ascuţite, subdenivelarea segm. S–T, unde P aplatizate, complex QRS lărgit
– retenţia de acizi ficşi	respiraţie Kussmaul, hiperreflexie, hipotensiune, aritmii la pacienţii cu cardiopatie ischemică

Examenul urinii. Anuria completă nu este comună în NTA; prezenţa ei sugerează o nefrită interstiţială acută, necroza corticală bilaterală, glomerulonefritele rapid progresive sau obstrucţia intratubulară sau postrenală. După cum se ştie în mod fiziologic excreţia sodiului este variabilă. La pacienţii cu uremie prerenală („IRA funcţională") la care mecanismele reglatorii sînt păstrate, concentraţia Na urinar este obişnuit scăzută (sub 10 mEq/l), în timp ce în NTA natriuria este crescută (obişnuit peste 50 mEq/l) – în situaţiile în care nu s-au administrat diuretice, dopamină ori soluţii saline. În ultimul timp se subliniază că la aprox. 20% dintre pacienţii oligurici aceşti indici se află într-o zonă intermediară, neinterpretabili. Deseori este utilă folosirea indicelui – excreţia (fracţionată) a Na – EFNa (EFNa=raportul dintre U/P_{Na} şi U/P creatinină × 100) a cărui valoare sub 1 pledează pentru IRA prerenală şi mai mare de 1, pentru NTA (24, 34). Valoare diagnostică orientativă se acordă şi altor indici (U/P osmolaritate, U/P creatinină, indice de insuficienţă renală etc.).

Studiul diverselor clearance-uri (creatinic, apă liberă) sînt adesea dificil de executat la pacienţii oligurici. De aceea, din punct de vedere practic creşterea creatininei sanguine, după corectarea cauzelor prerenale de IRA este cel mai bun indicator pentru existenţa IRA organică. În absenţa insuficienţei hepatice, hemoragiilor digestive şi a administrării de substanţe proteice în exces, creşterea ureei sanguine rămîne cel mai bun indicator al catabolismului proteic.

Tabelul 3

Cauze prerenale de IRA

1. *Scăderea volumului efectiv intravascular* – secundar la hemoragii, pierderi de apă și de electroliți pe cale renală (diuretice, nefropatii cu pierdere de apă); pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree, sonde nazogastrice, fistule); transpirații abundente, arsuri extinse.
2. *Redistribuire volemică* (în spațiul III) – peritonite, pancreatită, ascită, ocluzii intestinale avansate.
3. *Scăderea volumului arterial „efectiv"*:
a) – dilatație periferică: medicamente (antihipertensive, nitrați), septicemie, șoc anafilactic, hipoxemie;
b) – reducerea debitului cardiac: infarct miocardic acut, embolie pulmonară masivă, insuficiență cardiacă severă, tamponadă pericardică, aritmii severe și durabile;
c) – hipoalbuminemii severe: sindrom nefrotic, malnutriție, boli hepatice avansate.
4. *Alterări hemodinamice intrarenale* – inhibitori ai sintezei de prostaglandine, vasodilatatoare ale arteriolei eferente (inhibitori ai enzimei de conversie), substanțe vasoconstrictoare (agenți alfa-adrenergici, angiotensina II), hipercalcemia, sindromul hepato-renal.

Examenul sedimentului urinar, deși este deseori neglijat, poate oferi totuși elemente diagnostice utile. El este practic normal în IRA prerenală, dar cu diverși cilindri (granulari, dar mai ales epiteliali) în NTA și cu variate cristale (de oxalat de Ca în IRA după etilenglicol, metoxifluran, sau de acid uric – urați în rabdomioliză sau liza tumorală).

Recent se insistă asupra examinării celulelor nucleate din sediment folosind anticorpi monoclonali. Prin aceasta se poate diferenția NTA de nefritele interstițiale acute sau glomerulonefritele proliferative extracapilare. Cuantificarea tipului și numărului de celule ar fi caracteristice pentru diversele forme de nefropatii; de ex. în glomerulonefrite sînt dominante celulele epiteliale glomerulare, în nefrita interstițială acută granulocitele, în timp ce limfocitele și monocitele sînt mai reduse în ambele forme. În NTA numărul celulelor este în general scăzut, iar limfocitele și monocitele sînt virtual absente. (Detalii în 11).

Examinări biochimice sanguine adiționale celor clasice (azot, creatinină, ionogramă, *p*H etc.) sînt necesare pentru diagnosticul diverselor forme etiologice. Hipomagneziemia poate fi consecința pierderilor gastro-intestinale, fistulelor biliare sau pancreatice, dar și administrării de cisplatinum. Supoziția sau existența coagulării intravasculare diseminate, a rabdomiolizei sau a unor boli renale autoimune impun investigațiile de rigoare (din motive obiective nu pot fi detailate). La pacienții cu IRA de cauză neprecizată suspiciunea unei glomerulonefrite acute sau rapid progresive trebuie avută în vedere; din cauza indicațiilor terapeutice și prognostice, alături de examinările imunologice intră în discuție și puncția biopsie renală (11, 27, 61).

Explorările radiologice („imagistice") trebuie să răspundă la următoarele întrebări principale: – pacientul are ambii rinichi? – cum sînt dimensiunile, contururile și structura lor? – care este debitul sanguin renal? – există o obstrucție urinară? De subliniat că unele din metodele actuale „dirijează" anumite intervenții terapeutice și conturează răspunsul la întrebarea dacă este vorba de uremie acută sau cronică. Alegerea metodei depinde de dotarea tehnică și acuratețea lor. Imaginile prin rezonanță magnetică nucleară sînt greu accesibile în prezent.

Radiografia abdominală simplă asociat sau nu cu tomografii trebuie efectuată la toţi pacienţii. Rinichii cu dimensiuni crescute se găsesc în IRA prin NTA, dar şi în mielomul multiplu, amiloidoză, diabet zaharat, rinichi polichistici.

În literatură, deşi sînt date contradictorii asupra nefrotoxicităţii substanţelor de contrast iodate (58), uneori ele sînt indicate atît la urografie, cît şi la tomografia computerizată (TC). Nefrotoxicitatea lor trebuie avută totuşi în vedere în particular la bolnavii cu risc: cu mielom, diabet, hiperuricemie, deshidratare severă, la care urografia trebuie practic exclusă. TC este rezervată cazurilor dificile; ea aduce informaţii mai ales asupra volumului renal şi nu asupra dimensiunilor (11, 24, 29).

Arteriografia renală este uneori indicată la pacienţii politraumatizaţi (au şi traumatism renal?), în necroza corticală, în caz de suspiciune de ocluzie a arterelor renale. Venografia selectivă poate evidenţia tromboza venei renale ca şi cauză de IRA. Procedura a fost simplificată prin introducerea angiografiei cu substracţie digitală care demonstrează flux retrograd în vena renală trombozată, fără cateterizarea venei cave (11, 59).

Ultrasunetele cu **duplex Doppler** oferă rezultate imediate atît asupra arterelor cît şi a venelor, măsurînd apariţia profilului vitezei fluxului sanguin. În IRA prin NTA se constată o creştere semnificativă a rezistenţei vasculare renale şi reducere a fluxului sanguin intrarenal. Viteza fluxului în arterele interlobare arată un aspect mult diferit în IRA faţă de subiecţii normali. În general, recuperarea funcţiei renale apare numai după normalizarea acesteia (detalii în 11).

Tehnicile radioizotopice pentru studiul perfuziei renale – radio hipuran I^{130} sau a funcţiei excretorii tubulare (99 TC^{n}) insistent descrise în multe tratate sînt folosite mai ales în cercetare şi puţin în practica clinică (11, 18, 24, 33, 50). În schimb, scintigrafia cu Gallium (Ga 66) este mai des utilizată şi arată o captare intensă şi uniformă a radioizotopului la nivelul rinichiului din nefrita interstiţială acută, la cei cu limfoame şi infiltraţii multinodulare renale; pacienţii cu NTA prezintă modificări minime sau absente.

Ecografia abdominală a devenit în majoritatea centrelor o metodă de investigaţie de rutină, utilizată atît pentru diagnosticul IRA parenchimatoasă, cît şi pentru diagnosticul diferenţial cu IRA obstructivă sau cu nefropatii cronice ignorate (30, 33, 41, 50).

În NTA rinichii apar de dimensiuni crescute, diametrul longitudinal 12–14 cm, cu contur regulat, cu indice parenchimatos mai mare de 1,5–2 cm; raportul parenchim/sinus mărit şi papile hiperecogene, bine vizibile. Între raportul diametrelor antero-posterior/longitudinal a fost găsită o bună corelaţie cu clearance-ul creatininic şi timpul de restabilire a funcţiei renale. De subliniat că NTA nu poate fi diferenţiată de alte nefropatii parenchimatoase acute cu IRA. Trebuie reamintit faptul că dimensiunile rinichilor observate la ecografie sînt mai mici decît cele obţinute la radiografia abdominală, din cauza efectului conic (prezent la ultima metodă). În glomerulonefritele cronice care evoluează cu insuficienţă renală, recent descoperite, rinichii sînt mici, obişnuit sub 10 cm lungime, cu estomparea diferenţei dintre corticală şi medulară.

Examenul ecografic mai poate constata şi modificări ale altor organe (căi biliare, ficat, pancreas, uter, anexe, prostată, colecţii peritoneale, pericardice etc.) importante de cunoscut pentru contextul în care apare IRA. Metoda poate evidenţia unele complicaţii (de ex. colecţii purulente intraabdominale) sau „dirija" anumite manevre diagnostice (PBR) sau terapeutice (puncţii bazinetale, abdominale etc.)

Pentru **diagnosticul unei eventuale obstrucții ureterale** ecografia este metoda de elecție: dilatarea tractului urinar superior proximal de obstacol este elementul cardinal. Nivelul obstrucției (și natura ei) poate fi evidențiat prin ecografie sau tomografie computerizată. Recent se arată că există IRA obstructivă fără dilatații evidente; situația se întîlnește în asociere cu tumori maligne. În asemenea cazuri, dacă totuși obstrucția este suspectă, sînt necesare alte investigații.

Urografia i.v. cu tomografie poate evidenția o nefrogramă densă cu pielogramă întîrziată. Pielografia retrogradă, deși are numeroase inconveniente, se practică cînd există suspiciunea fermă de IRA obstructivă, dar neconfirmată de alte examinări. Cateterul poate fi lăsat pe loc cu scop de drenaj terapeutic (atenție la reluarea „diurezei postobstructive"). Dacă în urina recoltată raportul dintre concentrația acidului uric și creatinină (în mg) este mai mare de 1, atunci diagnosticul de nefropatie urică acută este foarte probabil.

Tabelul 4

Cauze postrenale de IRA

1. *Obstrucția la nivelul tractului urinar proximal (ureter și bazinet)* calculi, cheaguri de sînge, puroi, fragmente de papilă necrozată; invazia de procese maligne (prostată, vezică, ureter, pancreas); metastaze ureterale de la tumori de la distanță (plămîn, stomac); compresiuni ale ganglionilor paraaortici, fibroza retroperitoneală idiopatică (sindromul Ormand); cauze ginecologice, prolaps uterin, sarcină, intervenții chirurgicale (ligatura accidentală a ureterelor, edem consecutiv intervențiilor în pelvis, bypass aortic sau iliac, tumori ureterale primare, hematom traumatic al peretelui abdominal, hematom retroperitoneal.
2. *Obstrucția la nivelul tractului urinar distal (uretra și vezica)* calculi uretrali, stricturi, stenoze; tumori uretrale primare; procese neoplazice ale organelor din bazin, vagin, penis, hipertrofia de prostată; chiste ovariene, hematoame vulvare secundare traumatismului obstetrical, distensie rectală consecutivă constipației; cistită interstițială, litiaza vezicii urinare, vezica neurogenă (de diverse cauze)
3. *Reabsorbția urinii în circulație* scurgere de urină în spațiul peritoneal sau retroperitoneal de la nivelul pelvisului renal, ureterului, vezicii urinare sau uretrei produsă prin traumatism, tumoră sau anastomoză chirurgicală inadecvată.

Pielografia anterogradă prin puncție percutanată sub control cu ultrasunete are șanse de succes chiar în lipsa unei dilatații pielocaliceale; în plus are avantajul că astfel se poate face drenajul prin nefrostomie percutanată. În mîini experimentate riscul hemoragiei și infecției este mic.

Puncția biopsie renală (PBR) este indicată la aprox. 10–15% din pacienții cu IRA (11, 38, 52, 61). Metoda trebuie luată în considerare cînd diagnosticul de NTA este incert (debut insidios, absența unei cauze evidente, oligurie cu durată de peste 4 săptămîni, reluarea lentă a diurezei cu refacerea incompletă a funcției renale) sau mai ales cînd aspectul clinico-biologic sugerează de la început alte cauze la care un tratament specific este indicat. În această categorie intră sindromul glomerulonefritic acut primar sau din boli sistemice la care PBR-ul se indică chiar în primele 48 de ore de la debutul IRA. Pregătirea pacientului este importantă (tulburarea de coagulare eventuală trebuie corectată); dacă bolnavul este dializat, PBR-ul se va face la 6–12 ore de la dializă, iar, ulterior metoda va fi temporizată cel puțin 24 de ore. Hematomul intrarenal s-a găsit la 5 din 91 bolnavi punctați (33).

Biopsii seriate la pacienţii cu oligurie prelungită arată adesea alături de leziuni pe cale de vindecare, altele noi, corelate cu insulte intercurente (47, 52, 61). PBR practicată la bolnavii a căror funcţie renală se reia tardiv sau doar parţial precizează natura şi extinderea leziunilor „reziduale" (actuale sau preexistente?). Corelaţii anatomo-clinice au arătat importanţa leziunilor interstiţiale (infiltrat, scleroză) în prelungirea oliguriei şi posibilitatea trecerii în cronicitate (28, 47).

Pentru viitor creşterea incidenţei IRA indusă de medicamente, ca şi extinderea, transplantului renal, adesea complicat cu crize de rejet vor face ca PBR-ul să fie din ce în ce mai des practicată.

Tratamentul IRA cu obiective profilactice şi curative urmăreşte: – prevenirea apariţiei IRA (evitarea – combaterea eficientă a factorilor etiologici ischemico-toxici); – să prevină şi/sau să amelioreze severitatea injuriei renale (de ex. transformarea IRA oligoanurică în IRA nonoligurică); – reducerea complicaţiilor, respectiv tratamentul prompt al acestora. Medicamentele care cresc FSR ori fluxul urinar tubular sau pe ambele, teoretic influenţează favorabil evoluţia NTA. În final, drogurile care stabilizează mediul intracelular trebuie să fie benefice.

Hipoperfuzia renală – acută sau cronică – precede deseori instalarea IRA. Aşa cum s-a arătat, prelungirea sau agravarea în timp a IRA prerenală conduce adesea la NTA. Din acest motiv măsurile terapeutice vor viza: combaterea scăderii volumului efectiv şi/sau a debitului cardiac, respectiv a alterărilor hemodinamice intrarenale. De ex. la bolnavii chirurgicali hipovolemia este favorizată de numeroşi factori: restricţia de fluide preoperator, anestezie, pierderi sanguine sau fluide gastro-intestinale intra- sau postoperator. Folosirea de antibiotice nefrotoxice, la aceşti pacienţi, adesea în doze inadecvate, agravează condiţiile de apariţie a IRA. Se apreciază că 25% dintre subiecţii supuşi la intervenţii pe cord deschis dezvoltă IRA (1,2). De aceea se recomandă preoperator infuzii saline şi manitol, iar după actul chirurgical furosemid şi dopamină (v. mai jos).

Bolnavii care fac radio- sau chimioterapie citolitică este util să primească allopurinol înainte şi în timpul tratamentului; forţarea diurezei şi alcalinizarea urinii sînt de asemenea metode utile.

Unele medicamente (inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei – IEC, antiinflamatoriile nesteroidiene – AINS), în anumite condiţii, prin alterarea autoreglării circulaţiei renale declanşează IRA.

IEC (captopril, enalapril), care au proprietatea de a reduce presiunea din arteriola eferentă favorizează scăderea RFG (şi apariţia hiperazotemiei) la pacienţii cu stenoză arterială renală bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic.

Într-o observaţie proprie, unei bolnave cu stenoză a arterei renale stîngi pe rinichi unic postchirurgical, By-pass-ul aorto-renal efectuat într-o Clinică de Chirurgie Cardio-vasculară s-a obstruat parţial. La apariţia hipertensiunii arteriale a primit captopril 50-75 mg/zi mai multe luni consecutiv. Progresiv se dezvoltă insuficienţă renală pentru care i s-au efectuat 11 hemodialize. Transferată în Clinica de Nefrologie pentru continuarea HD, bănuindu-se tulburarea de autoreglare renală s-a întrerupt medicaţia antihipertensivă. Azotemia s-a redus progresiv, practic la valori normale în decurs de trei săptămîni iar tensiunea arterială a fost stăpînită cu clonidină, nifedipină.

Literatura ultimilor ani (ca şi unele observaţii proprii de altfel) insistă asupra riscului AINS care pot declanşa IRA prin mecanism ischemic îndeosebi la pacienţii

în vîrstă, la cei cu insuficiență cardiacă, ciroză hepatică decompensată, sindrom nefrotic sau glomerulonefrită cronică avansată. Acești bolnavi prezintă hipoperfuzie renală cronică și respectiv nivelul angiotensinei II crescut, care, în lipsa prostaglandinelor vasodilatatoare, inhibate de AINS, produce IRA ischemică. Aceasta apare chiar la cîteva zile de la sistarea terapiei, este adesea oligurică, fără proteinurie, cu hiperkaliemie. Administrarea concomitentă de triamteren accentuează efectul potențial nefrotoxic al AINS (12, 24, 33, 53, 58).

La ambele categorii de bolnavi, dacă medicația mai sus amintită nu poate fi evitată, determinarea creatininei sanguine, intermitent, este obligatorie.

O mai bună înțelegere a evenimentelor vasculare, tubulare și celulare, care apar la debutul IRA au adus elemente noi atît în tratamentul etiologic (asupra căruia nu insistăm), cît și la folosirea unor agenți care protejează rinichiul împotriva insultelor.

În general la acești pacienți se parcurg următoarele etape: 1) expansiunea volemică; 2) diuretice: manitol-furosemid; 3) agenți vasodilatatori: dopamină, prostaglandină E, bradikinină, acetilcolină; 4) inhibitori ai canalelor de calciu; 5) aminoacizi, ATP-magnesium chlorid; 6) alte medicamente: factorul natriuretic atrial, saralazina, propranololul, clonidina, tiroxina, teofilina, desferoxamina, factori de creștere.

Momentul aplicării acestor agenți protectivi este foarte important; în principiu, ei trebuie administrați în timpul sau imediat după agresiune.

Repleția rapida și efectivă a pierderilor sanguine și/sau a lichidelor intra- sau extracelulare este o măsură de primă necesitate. Monitorizarea pacienților este obligatorie (măsurarea PVC sau presiunii din capilarele pulmonare etc.) este necesară deoarece, în lipsa diurezei eficiente creșterea volemiei este periculoasă. (De multe ori a trebuit să practicăm HD mai ales pentru depleția volemică). În infuzia salină se pare că ionul Cl are o importanță crucială.

Diureticele, deși larg folosite în practica clinică, mecanismul lor de prevenire a IRA este incomplet elucidat (20, 24, 33, 50, 53). Sintetizînd datele din literatură ,efectul favorabil al lor s-ar datora: 1) diurezei osmotice în care se menține fluxul tubular crescut, prevenind astfel obstrucția; 2) creșterea fluxului sanguin renal și îmbunătățirea hemodinamicii renale prin acțiuni directe asupra musculaturii arteriale, prin creșterea sintezei de prostaglandine și respectiv prin scăderea secreției de renină; 3) inhibă feed back-ul tubulo-glomerular și prin aceasta cresc RFG-ul; 4) previn tumefierea celulară tubulară și necroza epitelială; 5) îndepărtează radicalii liberi de oxigen; 6) oferă protecție celulară prin reducerea cheltuielilor energetice în ramura ascendentă a ansei lui Henle.

Infuzia precoce de manitol (12,5–25 g, sol. 20%) reduce incidența IRA la pacienții cu pigmenturie, la cei ce primesc substanțe de contrast iodate, amfotericină și cei supuși la transplant renal.

Furosemidul, în doze mari – chiar 2 g/zi, cind este administrat precoce, în studii controlate, a crescut debitul urinar, dar nu a influențat durata oliguriei, necesitatea dializei sau rata mortalității. Bumetanidul, un nou diuretic de ansă, se pare că este mai activ decît furosemidul; în plus este mai puțin ototoxic față de acidul etacrinic și furosemid. De asemenea, nu s-au semnalat nefrite interstițiale acute (ca la furosemid).

Dopamina folosită în doze de 1–5 nanograme/kg/min. are efect vasodilatator renal. Singură, dar mai ales asociată cu furosemidul transformă oliguria în diureză crescută (24, 33, 34).

Alți agenți vasoactivi au fost folosiți mai ales experimental. Bradikinina și acetilcolina au efect redus. Prostaglandinele (E_2 și F_2 administrate înainte și în timpul perfuziei de noradrenalină în modele experimentale de IRA ischemică) mențin fluxul sanguin renal normal, dar nu previn scăderea RFG. Efect favorabil al prostaciclinei asupra RFG a fost găsit la șobolanii cărora li s-au clampat arterele renale.

Inhibitorii canalelor de calciu. Verapamilul și nifedipina în unele modele (IRA la gentamicină, la cisplatinum, administrate înaintea agresiunii – cu 6–24 ore) previn acumularea de calciu în mitocondrii și respectiv disfuncția respiratorie. La om rezultatele sînt puțin relevante. Totuși diltiazemul și verapamilul infuzat în grefa renală la două zile după transplantul renal au redus semnificativ incidența și severitatea IRA post transplant (23, 33, 34, 54).

Efectul benefic al administrării i.v. de **aminoacizi** la om este controversat, deși datele experimentale susțin eficiența lor (63).

Administrarea de **ATP – magneziumchlorid** și **factorii de creștere** au efecte favorabile în unele modele experimentale de IRA (și la conservarea organelor pretransplant renal) din ' ívele expuse (v. patogenia). După cum s-a arătat, inhibitorii xantinoxidazei, substanțe care îndepărtează radicalii liberi de oxigen și infuziile de substanțe, în particular cu magneziunucleotizi pot contribui la repararea leziunilor.

Alte medicamente. Factorul natriuretic atrial (atriopeptina III) potențial diuretic și vasodilatator renal în combinație cu dopamina restabilește RFG în unele modele ischemice de IRA și previne hipotensiunea. La om, într-un studiu recent, atriopeptina a fost ineficientă în IRA refractară la furosemid și dopamină. Importanța clinică a inhibitorilor de tromboxan-sintetază (TXA_2) urmează să fie mai bine documentată.

În concluzie ce se poate recomanda la pacienții cu risc de a dezvolta NTA? Mulți nefrologi folosesc furosemid, dopamină și uneori manitol în variații diferite. Kjellstrand (33) tratează pacienții care au creatinină sub 5 mg% cu combinația de: dopamină – 1 nanogram/kg/min. cu creșterea dozelor de furosemid de la 2–10 mg/kg, infuzate în fiecare oră, pe o perioadă de 15–20 min. Dacă apare diureza se combină furosemidul cu 500 ml manitol sol. 20%, cîte 20 ml/oră. Chiar dacă creatininemia nu scade, restaurarea diurezei favorizează tratamentul conservativ al acestor pacienți.

Tratamentul în faza de stare a IRA (constituită) se realizează prin mijloace „conservative" completate sau nu cu metode de suplinire a funcției renale. Terapia are valoare etiopatogenetică, simptomatică, (adresîndu-se frecvent și complicațiilor).

Combaterea tulburărilor electrolitice (hiperkaliemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia), acido-bazice, de coagulare se face conform datelor cunoscute (31, 33, 41, 64). Dacă tulburările sînt severe și refractare la terapia convențională se indică o metodă de epurare sanguină. Un bolnav corect tratat trebuie să piardă în greutate 0,200–0,300 kg zilnic (aceasta impune un bilanț hidric adecvat!).

Valoarea terapeutică a manitolului și furosemidului, în această fază, nu este bine documentată; de regulă, efectul diuretic este redus, iar manitolul poate produce edem pulmonar la bolnavii anurici.

Tratamentul dietetic are o importanță particulară (11, 25, 33). S-a dovedit, statistic convingător, că mortalitatea este mai mare la pacienții cu balanță calorică

negativă. De aceea regimul alimentar, cu sodiu sub 30 mEq/zi, potasiul sub 20 mEq/zi, adaptat vîrstei, greutăţii corporale trebuie să conţină minimum 35 cal/kg corp. Acestea pot fi crescute în funcţie de acţiunea declanşatoare sau complicaţiile prezente; astfel în infecţii severe cu 55% din calorii, în arsuri cu 50–100%, peritonite 25–30%, politraumatisme 30–40%. Glucidele asociate cu aminoacizi esenţiali ar avea efect favorabil asupra refacerii celulelor tubulare renale (33, 63). La unii pacienţi alimentaţia enterală nefiind posibilă se recurge la nutriţia parenterală totală. Montarea cateterelor venoase prezintă risc de septicemie. De aceea, unii autori preferă (dacă este prevăzută o evoluţie îndelungată) sonda nasogastrică cu diametru mic, gastrostomii operatorii sau percutanate. Această alimentaţie – pentru care există variate preparate comercializate – prezintă riscul hiper- hipoglicemiilor, cetoacidozei, hipofosfatemiei şi hiperhidratării (24, 33).

Faza de poliurie. Paradoxal această etapă este adesea mai periculoasă decît oligoanuria, deoarece prin creşterea RFG diureza se măreşte evident, dar tubii lezaţi nu şi-au reluat capacitatea de a reţine apa şi electroliţii. Astfel se poate instala depleţia volemică, hipokaliemia, hiponatremia; situaţia impune monitorizare atentă şi suplimentare adecvată. Hipercalcemia poate să fie o complicaţie a poliuriei la bolnavii cu rabdomioliză. Riscul mortalităţii persistă datorită septicemiei, hemoragiilor şi a altor complicaţii potenţiale.

Tratamentul cu mijloace de epurare extrarenală (2, 8, 17, 37, 41, 43, 56). După cum s-a amintit, unele forme necomplicate de IRA, cele cu diureză păstrată pot fi tratate conservativ; restul beneficiază de metode de epurare extrarenală: hemodializă (HD); dializă peritoneală (DP); hemofiltrare continuă arteriovenoasă (HCAV). Majoritatea nefrologilor instituie dializa cînd ureea depăşeşte 200% (32–35 mmol/l) şi creatinina 8–10 mg% (700–900 mmol/l), potasiu peste 6,5 mEq/l, bicarbonatul standard sub 15 mEq/l. Indicaţii de urgenţă prezintă uremia acută „severă" cu pericardită, tulburări ale sistemului nervos central, hemoragii gastrointestinale, hiperhidratare. Studii recente, controlate, nu indică o valoare terapeutică crescută a mult discutatelor „dialize profilactice" (la valori mai reduse ale parametrilor umorali de mai sus, în IRA necomplicată). Dializa precoce cu aport proteic de 70 g/zi este indicată la bolnavii chirurgicali sau politraumatizaţi pentru a reduce riscul infecţiei şi a favoriza vindecarea plăgilor. Observaţia clinică şi calcularea nivelului ureei bazat pe rata catabolismului proteic sînt folosite ca şi ghid în ceea ce priveşte ritmul (zilnic, 2–3/săptămînă), durata (2–4–6 ore) a dializelor, momentul sistării lor. Întreruperea se face de regulă cînd diureza depăşeşte 1500 ml, azoturia 20 g/24 ore, iar funcţia renală asigură spontan ureea sub 200 mg%.

La bolnavii cu instabilitate hemodinamică (de ex. diabeticii cu neuropatie autonomă) puseele de hipotensiune din timpul dializei întîrzie, conform datelor actuale, refacerea funcţiei renale. Situaţia impune dialize scurte, frecvente; aceste forme de dializă sînt indicate deseori la copii, vîrstnici şi la pacienţii susceptibili de a dezvolta „sindromul de dezechilibru" (mai ales primele 1–3 şedinţe).

Alegerea metodei – (lor) şi a strategiei la un bolnav dat depinde de obiectivul terapeutic propus, de eficienţa ei (de ex. DP de 24 ore are aceleaşi rezultate ca o HD de 5–6 ore cu debit sanguin de 200–250 ml/min.), de patologia asociată (v. tab. 5), de experienţa şi posibilităţile tehnice ale unităţii spitaliceşti respective. Aparatele de HD din ultima generaţie, dotate cu diverse monitoare – computere – asigură o securitate tehnică mult crescută, practic perfectă (a se compara cu datele din fig. 3).

Tabelul 5

Indicaţiile relative ale dializei peritoneale, hemodializei şi hemofiltrării

Nr. crt.	Condiţia clinică	Dializa peritoneală	Hemodializa	Hemofiltrarea
1.	Funcţia cardiacă alterată (instabilitate hemodinamică)	+++	0	++
2.	Pancreatita şi peritonita ac.	+++	+	0
3.	Insuficienţa hepato-renală (fără ascită)	+++	+	++
4.	Hemoragii acute şi coagulopatii severe	+++	+	0
5.	Drenuri abdominale multiple, (operaţii abdominale recente)	0	++	+
6.	Stări hipercatabolice	0	+++	+
7.	Complicaţii pulmonare	0	+++	+
8.	Leziuni cerebrale	+++	+	+
9.	Diabet zaharat cu edeme mari	0–	++	++
10.	Alergie la heparină	+++	0	0–
11.	Acces vascular dificil (imposibil)	+++	0	0

DP a beneficiat de asemenea de îmbunătăţiri tehnice deosebite; totuşi, deşi metoda este aparent simplă, are multiple complicaţii (mecanice, cardio-pulmonare, infecţioase etc.) motiv pentru care va fi iniţiată numai dacă unităţile spitaliceşti îndeplinesc condiţiile necesare. La noi în ţară, în prezent, se practică sporadic.

HCAV este un procedeu alternativ care tinde să se extindă şi în unităţile de terapie intensivă generală. Sîngele ajunge în circuitul extracorporeal şi filtru datorită presiunii arteriale; la hemofiltrarea venoasă în circuit se montează un sistem de pompe. Această metodă se foloseşte şi la pacienţii cu tensiune arterială joasă. Deoarece se extrag cantităţi mari de apă şi electroliţi din sînge (10–20 l/24 ore) este necesară înlocuirea lor. În viitor este de aşteptat să se dezvolte membrane care îndepărtează molecule cu GM de peste 50000 daltoni. Folosirea computerelor va fi de real folos pentru stabilirea balanţei de fluide şi electroliţi ca şi nutriţia parenterală.

Evoluţie – complicaţii – prognostic

Mortalitatea prin IRA secundară NTA oscilează în jur de 50% (mai mare, 50–80% în cele postchirurgicale şi postraumatice, la pacienţii cu septicemii şi insuficienţă pluriorganică), mai scăzută în formele postmedicamentose şi toxice (12–33%) şi în cele obstetricale (16%). Prognosticul este mai bun în formele cu diureză păstrată decît în cele oligoanurice (mortalitate 26%, respectiv 50%) (27, 33, 59, 65). Cînd nu apar complicaţii şi există doar suferinţa renală, supravieţuirea se întîlneşte la cca 90% dintre pacienţi. În mai multe statistici nu există diferenţe în ceea ce priveşte supravieţuirea în funcţie de metoda de dializă folosită (HD sau DP) (33).

Factorii care influenţează supravieţuirea pot fi schematizaţi astfel: 1) etiologici; 2) severitatea IRA: durata oligoanuriei; nivelul maxim al creatininei serice, necesitatea şi numărul dializelor; 3) numărul şi severitatea afecţiunilor coexistente; 4) vîrsta (mai redusă la tineri, mai crescută la vîrstnici); 5) complicaţiile: a) infecţioase: septicemia, hipercatabolismul proteic; b) neinfecţioase: insuficienţa cardiacă, respiratorie, boli gastro-intestinale, hemoragii, disfuncţii ale sistemului nervos central; icterul, boli hepatice avansate (fig. 3).

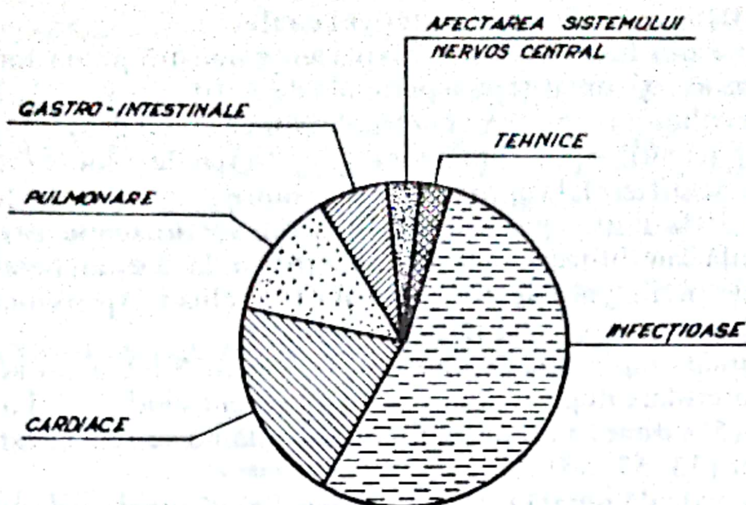


Fig. 3. *Cauze de deces la 2000 pacienți dializați pentru IRA* (perioada 1982–1984) (din 33).

Tratamentul adecvat și prompt al unor complicații poate îmbunătăți prognosticul. Astfel, în hemoragiile digestive alături de metodele clasice, recent se recomandă deaminoargininvasopresin (DAVP) care în doze de 0,3 nanograme/kg în 50 ml ser fiziologic, timp de 30 min. oprește hemoragiile la majoritatea uremicilor; – crioprecipitat – aprox. 10 u (risc de hepatită și SIDA); – progesteronul în doze mari (10–30 mg/zi) timp de 5–7 zile, concomitent cu celelalte măsuri are rezultate bune. Ca anticoagulant la dializă în locul heparinei se poate folosi sulfatul de sodiu, dializa cu flux sanguin crescut, prostaciclina, ticlopidin; gabexat-mesilat și heparinoide cu greutate moleculară mică.

Tratamentul complex al septicemiei (prezentă la 40–80% dintre pacienți) cu antibiotice, în doze și ritm adecvate, abord chirurgical, dar mai ales drenaj percutanat ghidat ecografic al colecțiilor purulente influențează mortalitatea. Într-o statistică supraviețuirea a fost de 80% la pacienții neinfectați și sub 30% la cei cu infecții severe. Nici un pacient cu hemoculturi pozitive în timpul antibioterapiei nu a supraviețuit. Folosirea profilactică, de rutină, a antibioticelor la bolnavii cu IRA nu este recomandabilă deoarece s-a demonstrat că frecvența infecțiilor crește în această practică (33). De asemenea, izolarea bolnavilor este probabil de mic ajutor.

Probleme cardio-pulmonare în IRA derivă obișnuit din hiperhidratare sau bronhopneumonie; pericardita, pleureziile și edemul pulmonar sînt mai rar intîlnite, dar mai severe. Respirația asistată este de prost augur (mortalitate de 80–100%). Insuficiența pluriorganică asociată cu septicemie conferă cel mai adesea un prognostic rezervat, infaust.

Majoritatea pacienților care dezvoltă IRA după intervenții abdominale prezintă complicații chirurgicale, neglijate, iar șocul postoperator, anamnestic este o constatare comună. Atît abordul chirurgical „agresiv", cît și neintervenția au același indice de mortalitate (aprox. 80%).

Coafectarea hepatică (21, 33, 48, 50) ridică probleme particulare de tratament, mai ales dacă se însoțește și de tulburări de coagulare severe.

Prognosticul îndepărtat al funcției renale

Multe date din literatură, ca și experiența noastră pe un lot de 384 bolnavi, dializați, dispensarizați, umăriți pe o perioadă de 2–10 ani (38–42), arată următoarele posibilități de evoluție: revenirea la normal a funcției renale, în 3–12 luni, la aprox. 40–50% dintre pacienți; – prezența unor disfuncții renale minore (alterarea puterii de concentrație, de acidifiere), la aprox. 30–40% dintre pacienți; – sechele renale semnificative la sub 10% dintre pacienți. PBR a relevat în unele cazuri (47), fibroză interstițială focală sau difuză, scleroză glomerulară; la aceștia, posibilitatea necrozei corticale parțiale, nediagnosticate, nu poate fi exclusă. Aproximativ 2–4% dintre aceștia evoluează către IRC terminală.

La un număr important de copii cu IRA prin NTA, s-au semnalat anomalii funcționale glomerulare după 1–5 ani, cu IRA aparent vindecată. La aprox. 1% dintre pacienții adulți (5% dintre vîrstnici), funcția renală nu se reia și este necesară continuarea dializelor (33, 37, 55).

Necroza corticală renală bilaterală exemplifică situația în care leziunile debutate acut (adesea aspect clinic de NTA), necesită tratament de suplinire și din cauza leziunilor ireversibile, impune includerea pacienților într-un program de dializă cronică.

În concluzie NTA, cea mai frecventă formă de IRA organică, deși a beneficiat în ultimii ani de o mai bună cunoaștere a (etio) -patogeniei, continuă să aibă mortalitate crescută. Ameliorarea profilaxiei, tratamentul prompt și eficient al cauzei declanșatoare precum și al complicațiilor oferă șanse de creștere a ratei de supraviețuire. Îmbunătățirea tehnicilor de epurare sanguină va avea de asemenea un impact pozitiv. Alături de terapia de suplinire a funcției renale, este de așteptat ca identificarea, izolarea, prepararea și folosirea în mod curent a factorilor ce grăbesc regenerarea tubulară renală să amelioreze prognosticul IRA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDERSON I.R., SCHRIER H.W., *Acute Renal Failure in „Harrison's Principles of Internal Medicine"*, ed. XII, Mc Graw Hill, N.Y., 1991, p. 1144.
2. ANDREUCCI V. (sub red.), *Acute Renal Failure*, Ed. M. Nijhoff, Boston, The Hague, 1988.
3. BIHARI D., NEIDL G., (sub red.), *Acute Renal Failure* in the Intensive Therapy Unit., Ed. Springer, Heidelberg Berlin, 1990.
4. BORNER H., KLINKMANN H., *Pathogenesis of Acute Noninflammatory Renal Failure*, Nephron, 1980, 25, 261–266.
5. BRENNER M.B., LAZARUS J.M., *Acute Renal Failure*, Ed. Saunders, Philadelphia, 1983, ed. II, Churchill, NY, 1988.
6. BRENNER B., RECTOR F., (sub red.), *Clinical Nephrology*, Ed. Saunders, Philadelphia, 1987, 1991.
7. BREZIS M., ROSEN S., EPSTEIN H.F., *Acute Renal Failure*, în „The Kidney" sub red. Brenner M.B., Rector C.F., ed. III, Saunders W.B., Philadelphia, 1986, p. 735–800.
8. BREZIS M., ROSEN S., EPSTEIN H.F., *Acute Renal Failure*, în „The Kidney" sub red. Brenner M.B., Rector C.F., ed. IV, Saunders W.B., Philadelphia, 1991, p. 993.

9. BURTON D.R., BLACK R., *Manual of Clinical Problems in Nephrology*. Ed. Brown, Boston, 1988.
10. CAMERON S.J., *Acute Renal Failure – The Continuing Challenge*. Quarterly Journal of Medicine, 1986, 59, 337–343.
11. CAMERON S., DAVISON A.M., GRUNFELD I.R., KERR D.N., RITZ E., (sub red.). *Oxford Textbook of Nephrology*, Oxford Univ. Press, 1992.
12. CATTO G.R.D., *Drugs and the kidney*, Kluwer Acad. Publs., Boston, 1990.
13. CHAPMAN A. (sub red.), *Acute Renal Failure*, Ed. Churchill-Livingstone, 1980, p. 222.
14. CONGER I.D., SCHRIER R.W., *Smooth Muscle Calcium and Endothelium Derived Relaxing Factor in the Anormal Vascular Response of Acute Renal Failure*, J. Clin. Invest., 1988, 82, 532–537.
15. CRISNIC I., CUCUIANU M., MANASIA M., UZA G., *Disseminated intravascular coagulation and acute renal failure*, Thrombosis (Stuttgart), 1971, XXVI, 2, 332.
16. DARMADY E.M., ANGUS G.M., *Acute Renal Failure*, in „Renal Pathology", Ed. Buttlerworts, London, Boston, 1980, p. 198–218.
17. DAUGIRDAS T.J., ING T.S., (sub red.), *Handbook of Dialysis*, Little Brown Comp., Boston, 1988, p. 3–20, 59–70, 219–228, 423–436.
18. DAVIDSON D.W., *Acute Renal Failure*, în „The Kidney", sub red. Bricker N., Kirschenbaum, Ed. J. Wiley, NY, 1984, p. 289–305.
19. DOUGLAS F.J., *Acute Renal Failure* in „Postgraduate Nephrology", Ed. W. Heineman, London, 1985, p. 151–180.
20. DERAY G., *Nephrotoxicity of Contrast Media in High Risk Patients with Renal Insufficiency*, Am. J. Nephrol., 1991, 11, 309–312.
21. EPSTEIN M., (sub red.), *The Kidney in Liver Disease*, Ed. III, Williams Wilkins, Baltimore, 1988.
22. EPSTEIN F.H., BROWN R.S., *Acute Renal Failure* – A Collection of Paradoxes. Hospital Practice, 1988, Jan. 172–94.
23. FIRTH et al., *Endothelin – An Important Factor in Acute Renal Failure* Lancet, 1988, 2, 1179–1182.
24. GILLUM M.D., ANDERSON J.R., *Acute Renal Failure, in „Therapy of Renal Diseases and Related Disorders"*, sub red. Suki W.N., Massry S. Kluwer Acad., Publs., Boston, 1991, p. 285.
25. GLASSOK R.J., COHEN A.H., *Human Immuno-defficiency virus (HIV) infection and the kidney*, Am. Intern. Med., 1990, 112, 35–49.
26. GLUHOVSCHI GH., *Nefrologie I*, (sub red. Gluhovschi Gh.), ed. Helicon, Timișoara, 1992, pg. 35, 72, 119, 130.
27. GOLEA O., *Insuficiența renală în cursul glomerulonefritelor acute*, Teză de doctorat, I.M. Timișoara, 1982.
28. HAMBURGER J., GROSNIER Y., GRUNFELD I., *Nephrologie*, (I, II), Ed. Flammarion, (Med. Sciences), Paris, 1979.
29. HEIDBREDER E., GOTZ R., HEIDLAND A., *Atriales Natriuretisches Peptid bei Akuten Nierenversagen*, Nieren-Hochdruck, Kr., 1991, XX, 109.
30. HEINZE V., *Akutes Nierenversagen* în „Blutreinigunsverfahren", sub red, Franz H.E., Thieme, Stuttgart, 1985, 365.
31. HEPTTINSTALL R., (sub red.), *Pathology of the Kidney*, Churchill-Livingstone, London, 1992, vol. II, p. 148.
32. HOLLENBERG N.K., EPSTEIN M., ROSEN S.M., BASCH R.I., OKEN D.E., *Acute oliguric renal failure in man. Evidence for preferential renal cortical ischemia.*, Medicine, Baltimore, 1988, 47, 455–474.
33. KJELLSTRAND M.C., JACOBSON S.T., LINS L.E., *Acute Renal Failure*, in „Replacement of Renal Function by Dilysis" sub red. Maher J.F., Ed. Kluwer, Boston, London, 1989, p. 616–645.
34. KLEINKNECHT D., *Management of acute renal failure*, in 11 (pag. 1015).
35. LEGRAIN M., SUC J., (sub red.), *Abrege de nephrologie*, Ed. Masson, Paris, 1988.
36. LOSSE H., RENNER E., (sub red.), *Klinische Nephrologie* (I, II), Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1982.

37. MAHER J.F., (sub red.). *Replacement of Renal Function by Dialysis Kluwer.* Acad. Publs., 1989.
38. MANASIA M., *Insuficienţa renală.* Lit. IMF Cluj-Napoca, 1977.
39. MANASIA M., *Nefiologie III – Explorări complementare în diagnosticul bolilor renale,* IMF Cluj-Napoca, 1982, p. 80–85.
40. MANASIA M., *Das Hepato-renale Syndrom.* Das Deutsche Gesunndheitswesen, 1982, 37, 1593.
41. MANASIA M., *Insuficienţa renală acută.* in „Clinica Medicală", sub red. Negioţă C., Vlaicu R., Dumitraşcu D., Ed. Did. Ped., Bucureşti, 1983.
42. MANASIA M., *Insuficienţa renală acută.* in „Urgenţe medico-chirurgicale", UMF, EXE, Cluj-Napoca, 1992, 62.
43. MANASIA M., *Tehnici de epurare sanguină.* in „Manopere şi tehnici în terapia intensivă", (sub red. I. Acalovschi), Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1989, p. 226–282.
44. MANASIA M., CĂPRIOARA D., PAPILIAN V.V., *L'apport de la renoscintigraphie dans le diagnostic des nephropathies gravidiques.* Gyn. Obstetr., Paris, 1969, 88, 1 (99–104).
45. MANASIA M., OLINIC N., ZAGREANU I., SERBAN AL., *Haemorrhagic fever with renal syndrome,* International Urology and Nephrology, 1977, 9 (2), p. 177–188.
46. MANASIA M., PAUL GH., *Insuffisance renale aigue due a la rifampicine.* Nouv. Presse Med., 1975, 4, 16, 122.
47. MANASIA M., PAPILIAN V.V., *Aspecte anatomo-clinice în insuficienţa renală.* Med. Int., 1969, XXI, 6, 715–723.
48. MANASIA M., ŞPANU C., VLĂDUŢIU D., PATIU I.M., BOTEZ L., *Insuficienţa renală acută din icterul obstructiv.* Medicina Internă, 1982, XXXIV, 6, 537.
49. MANASIA M., VLĂDUŢIU D., VLAICU R., *Realizări şi perspective în hemodializă.* Viaţa med., 1978, XXIV, 12, 541–546.
50. MANASIA M., VLĂDUŢIU D., TOFOLEANU I., *Insuficienţa renală acută în glomerulonefrite.* Viaţa Medicală, 1987, XXXIV, 4, 167–170.
51. MANASIA M., ZAMORA C., VINTI D., ZAHAN M., *Insuficienţa renală acută profesională.* Igiena şi Microb., 1976, XXV, 147.
52. MANESCU N., GEORGESCU L., ROMOŞAN I., *Nefropatiile tubulo-interstiţiale.* Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1987.
53. MICHELIS M., DAVIS B., PREUS H.C., *Geriatric Nephrology.* Ed. Field-Rich, NY, 1986.
54. MASSRY S.G., GLASSOCK R.J., (sub red.). *Textbook of Nephrology.* Williams-Wilkins, Baltimore, 1989.
55. NICOLCIOIU M., *Sindromul de coagulare intravasculară diseminată în insuficienţa renală acută.* Teză de doctorat, IM Timişoara, 1982.
56. NOLPH K., (sub red.), *Peritoneal Dialysis.* Ed. Mattinus Nijhoff, Boston, 1985; ed. II, Churchill-Livingstone, London, 1990.
57. OKEN E.D., *Acute renal failure.* în „Pediatric Kidney Disease", sub red. Edelmann C.M., Churchill-Livingstone, London, 1992, I, cap. 16.
58. PORUSH G.J., FAUBERTH P.F., *Renal disease in the aged,* Ed. Churchill-Livingstone, London, 1991.
59. RAINFORD D.J., STEVENS P., *Acute renal failure from tubular injury,* în 11(p. 1006–1016)
60. RATCLIFFE P., *Pathophysiology of acute renal failure,* în 11 (p. 982–1010).
61. RICHET G. (sub red.), *Nephrologie,* Ed. Ellipses, Paris, 1988.
62. SCHRIER R.W., CONGER J.D., *Acute renal failure: pathogenesis, diagnosis and management,* în „Renal and electrolyte disorders", sub red. Schrier R.W., Ed. Little, Boston, 1986, p. 423–460.
63. TOBACK G.F., *Regeneration after acute tubular necrosis,* Kidney Int., 1992, 41, 226–246.
64. SCHILLER A., PITEA V., *Insuficienţa renală acută.* în „Nefrologie" (sub red. Gluhovschi Gh.), Ed. Helicon, Timişoara, 1992, 301–332.
65. URSEA N., *Nefritele tubulointerstiţiale acute,* în „Terapeutica Medicală" sub red. Păun, R., Ed. Medicală, Bucureşti, 1982, p. 392–395, 521–531.
66. VAGAONESCU T., MANASIA M., *Importanţa determinării nivelului plasmatic al endotelinei în insuficienţa renală* (sub tipar).
67. VINTI D., *Insuficienţa renală acută de cauză obstetricală.* Teză de doctorat, IMF Cluj-Napoca, 1980.

68. WEISBERG L.S., KURNIK P., *Radiocontrast-induced Nephropathy in humans. Role of renal vasoconstriction.* Kidney Intern., 1992, XLI, 5, 1408.
69. WODROW G., TURNEY H.J., *Cause of death in acute renal failure.* Nephrol. Dial. Transplant., 1992, VII, 3, 230.
70. YANAGISAWA M., KURINAVA H., KIMURUS S., *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* Nature, 1988, 332, 411.

UNELE DATE ACTUALE PRIVIND HEMODIALIZA CRONICĂ ŞI TRANSPLANTUL RENAL

Prof. dr. doc. NICOLAE URSEA
Clinica medicală, Spitalul „Carol Davila"
UMF Bucureşti

Spre deosebire de trecutul apropiat, bolnavii cu insuficienţă renală cronică (IRC) ajunşi în fază terminală, beneficiază în prezent de terapia de substituţie a funcţiei renale: mijloace de epuraţie extrarenală (hemodializa cronică, dializa peritoneală continuă) şi transplantul renal. Aceste metode nu se exclud, ci se completează reciproc.

În ultima vreme, două achiziţii au crescut performanţele metodelor respective. Astfel, tratamentul cu eritropoietină a condus la corectarea anemiei bolnavilor dializaţi iterativ, îmbunătăţindu-le semnificativ calitatea vieţii. În acelaşi timp, introducerea cyclosporinei în arsenalul terapeutic imunosupresor al bolnavilor transplantaţi renal, a antrenat creşterea duratei de viaţă a grefonului respectiv.

Cu toate acestea, nu se poate afirma că a fost străpunsă bariera imunologică, care desparte încă astăzi, primitorul de donator. Noile droguri imunosupresoare descoperite sînt în faza de cercetare şi nu se pot trage concluzii privind eficienţa lor.

Cercetările intense efectuate în ultimii ani în domeniul hemodializei şi al transplantului renal au reliefat noi aspecte care merită a fi cunoscute de practician.

Iată de ce, vom prezenta în cele ce urmează:

A. – Imunitatea şi biocompatibilitatea în hemodializă.

B. – Aspecte imunologice, unele complicaţii ale transplantului renal şi noi droguri imunosupresive.

A. IMUNITATEA – BIOCOMPATIBILITATEA ÎN HEMODIALIZĂ

Bolnavii intraţi în programul de hemodializă, se confruntă cu trei tipuri de probleme:

1. Unele sînt legate de dietă şi medicaţia administrată exprimate prin malnutriţie clinică, anomalii biochimice, tulburări imunologice etc.

2. Altele sînt legate de uremia persistentă sau mai corect spus de tulburări care nu pot fi corectate de hemodializă: anemie, tulburări neuro-endocrine, boală osoasă, tulburări cardio-vasculare, lipidice etc.

3. În sfîrşit, altele sînt în legătură cu procesul însuşi de dializă. Din acest punct de vedere, anumite consecinţe sînt de neevitat cum ar fi heparinizarea circuitului extracorporal, sindromul de dezechilibru de dializă etc., iar altele reprezintă un răspuns activ, punînd în joc mecanisme imunologice de „rejet" al dializei, aducînd în prim plan fenomene de biocompatibilitate.

În capitolul de faţă, vom prezenta iniţial mecanismele şi tulburările imunitare, consecinţele lor şi apoi, vom insista asupra fenomenelor legate de biocompatibilitate.

În contextul numeroaselor tulburări pe care le prezintă bolnavii cu IRC dializaţi iterativ, un loc de seamă îl ocupă anomaliile sistemului imun de apărare al organismului.

1. MECANISMELE PERTURBĂRII SISTEMULUI IMUNITAR

Care conduc la numeroase anomalii ale acestuia sînt multiple. Ele acţionează succesiv sau sinergic, se potenţează între ele şi se agravează progresiv. Cu toate acestea, ele pot fi sintetizate astfel:

a. **Modificarea mediului intern** al organismului care este o consecinţă a numeroaselor tulburări existente în IRC: acidoză, diselectrolitemii, modificări ale osmolarităţii, hiperglicemie, carenţe proteice şi vitaminice etc.

Hemodializa ameliorează unii din factorii menţionaţi, dar nu acţionează asupra comportamentului celular.

b. **Acumularea în plasma uremicului a unor molecule cu acţiune imunodepresivă** cum ar fi: acidul guanidin-succinic, metilguanidina, AMPc, VLDL, glucagonul, middle-molecule etc.

c. **Defecte celulare intrinseci.** La bolnavii dializaţi, se adaugă în plus, transfuziile de sînge repetate, interacţiunea sîngelui cu membrana de dializă, cu componentele circuitului extracorporal inclusiv dializantul, asocierea cu alte afecţiuni. Contactul sîngelui cu materialele şi substanţele de dializă declanşează numeroase reacţii, provoacă activarea principalelor sisteme biologice ale organismului, etc.

Toate acestea vor fi prezentate mai departe odată cu biocompatibilitatea.

2. TULBURĂRILE SISTEMULUI IMUNITAR ŞI CONSECINŢELE LOR

Încă din 1957, Dammin şi col. au prezentat alterarea imunităţii bolnavilor cu IRC, demonstrînd supravieţuirea homogrefelor de piele la uremici.

De atunci, s-au făcut nenumărate cercetări ale imunităţii bolnavilor cu IRC, nedializaţi sau dializaţi iterativ. Este practic imposibil de a face un rezumat al acestor studii.

Tulburările imunitare preexistente instituirii tratamentului prin hemodializă se intrică cu fenomenele induse de biocompatibilitate, motiv pentru care este dificil a le separa. De aceea, în cele ce urmează vor fi prezentate împreună.

Înainte de a trece la prezentarea lor, merită să amintim cele mai importante consecințe ale tulburărilor imunitare:

a. Incidența crescută a infecțiilor bacteriene (TBC este de 10 ori mai frecventă) sau virale (hepatita virală, infecțiile cu citomegalvirus etc.). La dializați, se adaugă drept factori favorizanți ai acestora:
– leziuni ale tegumentelor și mucoaselor;
– abordul vascular repetat;
– denutriția.

b. Deprimarea reacțiilor de hipersensibilitate ilustrate de:
– anergie la testarea cutanată la diferite antigene motiv pentru care IDR la tuberculină este impracticabilă;
– răspuns slab la diferite vaccinuri.

c. Incidență crescută a neoplaziilor.

d. Amiloidoză datorită creșterii beta-2-microglobulinei.

3. DATE GENERALE PRIVIND BIOMATERIALELE ȘI BIOCOMPATIBILITATEA

Problema biomaterialelor și a biocompatibilității este de dată recentă și anume de aproximativ două decenii.

Deși interesul pentru biomateriale a început în jurul anilor 1970, abia în 1983 s-a elaborat un program serios de cercetare în acest domeniu. Începînd cu această dată, au fost organizate numeroase manifestări științifice naționale și internaționale, cu caracter pluridisciplinar, care au dezbătut numeroase aspecte legate de biomateriale și biocompatibilitate.

Biomaterialele reprezintă acele materiale sintetice, susceptibile de a fi introduse și menținute, provizoriu sau nu, în organismele vii și în special, la om sau acele materiale care vin în contact direct cu sîngele uman.

Referitor la biocompatibilitate trebuie menționat faptul că nici pînă astăzi nu există o definiție satisfăcătoare, nici pentru nefrologi și nici pentru bioingineri.

Biocompatibilitatea poate fi definită în diverse moduri:

a. Răspunsul fiziologic/inflamator sau mai corect lipsa răspunsului unei persoane/animal la contactul sîngelui cu materialul străin;

b. Totalitatea interacțiunilor specifice sau nespecifice dintre sînge și materialele nefiziologice ale circuitului extracorporal.

c. Absența efectelor secundare la contactul sîngelui cu suprafețe străine ale circuitului extracorporal;

d. Interacțiuni între suprafețe nonbiologice și un sistem viu.

e. Interacțiunea biologică între sîngele uremic al pacientului dializat cronic și materialele de dializă.

De fapt, biocompatibilitatea în hemodializă implică interacțiunea sîngelui cu următoarele componente ale circuitului extracorporal:

1. Membrano-tubulatură HD (liniile arteriale, venoase, ale dializantului, canulele)
   - a. Compoziția membranelor:
     - cuprofan (Cu)
     - poliacrilonitril (PAN)
     - acetat de celuloză
     - polimetilmetacrilat (PMMA)
     - polisulfonă (PS)
   - b. Substanțe conservante:
     - isopropilmiristat
     - isocianat
   - c. Substanțe-procedee de sterilizare:
     - etilen oxid (ETo)
     - abur
     - radiații gama
   - d. Reutilizarea dializorului
     - formaldehide
2. Dializant
   - a. Bicarbonat de sodiu
   - b. Acetat de sodiu
3. Anticoagulant
   - a. Heparina
   - b. Citrat
4. Metode de dializă:
   - Hemodializă (H.D.)
   - Hemofiltrare (H.F.)
   - Hemodiafiltrare

Nu trebuiesc minimalizați ceilalți factori: geometria dializorului, condițiile de flux, conservarea și depozitarea materialelor etc.

Biocompatibilitatea în hemodializă este definită de numeroși factori:

– capacitatea de trombogeneză;

– factori plasmatici: activarea complementului și geneza anafilatoxinelor (C_{3a} și C_{5a}), activarea cascadei coagulării, fibrinogenului, fibrina și PDF, fibrinopeptidul A, activatorul tisular al plasminogenului, inhibitorul activatorului tisular al plasminogenului (PAI):

– factori celulari:

– trombocitele – agregarea trombocitară, factorul 4 trombocitar, beta-tromboglobulina;

– leucocitele – gradul leucopeniei, eliberarea de proteinaze și în special elastaza;

– mastocitele – eliberarea de histamină și leucotriene;

– monocitele – eliberarea de monokine: IL-1 și TNF α.

– intensitatea hipoxemiei.

– severitatea hipertensiunii pulmonare.

– eliberarea de prostaglandine.

În orice caz, nu există un singur criteriu de evaluare a biocompatibilității materialelor. Scopul definirii acestor criterii și al înțelegerii fenomenelor de biocompatibilitate îl reprezintă obținerea de biomateriale, care își îndeplinesc funcția cu minimum de efecte adverse.

Complexitatea problemelor legate de biocompatibilitate se soldează cu trei mari consecințe:

1. – implicarea industriilor producătoare de materiale de HD;

2. – necesitatea efectuării unor studii multidisciplinare;
3. – acordarea priorității observațiilor clinice la patul bolnavului.

Fabricarea și utilizarea unor membrane de HD biocompatibile necesită implicarea a numeroși specialiști: chimiști, ingineri chimiști, clinicieni. Pentru aceasta se impune experimentarea mai multor polimeri, utilizarea unor sisteme sofisticate de testare și stimularea situațiilor clinice cît mai adecvat posibil.

Pentru studiul gradului de biocompatibilitate sînt suficiente două criterii: capacitatea de activare a complementului (și-n deosebi geneza C_{5a}) și severitatea leucopeniei. Coagularea dializoarelor este unul dintre cei mai semnificativi parametrii clinici ai bioincompatibilității.

În prezent, s-au făcut progrese imense în cunoașterea și înțelegerea cascadei coagulării, sistemului complement, IL-1, beta-2-microglobulinei etc. Sînt însă unele aspecte care sînt mai puțin cunoscute: tromboza din interiorul dializorului, alterarea funcțiilor leucocitare care pot contribui la infecții și cancere, reacțiile anafilactoide, leziunile organice datorită depozitării siliconului.

Cu toate eforturile depuse, nu există materiale de dializă absolut biocompatibile, care să fie lipsite de:

- reacții trombogenice, toxice, alergice, imunologice, inflamatorii;
- distrugerea elementelor celulare;
- lezarea țesuturilor sau organelor adiacente;
- efecte carcinogenetice;

Utilizarea de materiale cît mai biocompatibile are o importanță practică foarte mare întrucît poate conduce la stări de bine ale pacienților dializați rezultînd din stabilitatea cardio-vasculară, îmbunătățirea funcției pulmonare, absența reacțiilor alergice, pierderi minime de sînge și clearance înalt al metaboliților toxici. Mai mult încă, ar diminua complicațiile care apar pe termen lung cum ar fi: osteopatia, polineuropatia și amiloidoza cu consecințele lor.

Studiile clinice au constatat că bolnavii dializați pe membrane biocompatibile au cu 33% mai puține reacții adverse la HD, durata de spitalizare cu 50% mai scurtă, iar refolosirea membranelor respective este asociată cu scăderea ratei de mortalitate.

Hemodializa (HD) și hemofiltrarea (HF) sînt procedee utilizate curent în tratamentul IRA și IRC. Există însă numeroase probleme de rezolvat pentru atingerea unor performanțe dorite de pacienți și nefrologi.

În acest sens, notăm scurtarea timpului de tratament, creșterea eficienței HD, utilizarea unor materiale biocompatibile, scăderea costului etc.

Una din problemele mult dezbătute astăzi, o reprezintă biocompatibilitatea materialelor utilizate în HD.

Fără îndoială, elementul esențial îl constituie biocompatibilitatea membranelor de hemodializă.

Există numeroși factori care concură la fabricarea unor membrane de dializă cît mai biocompatibile (fig. 1).

Membrana de dializă reprezintă componenta activă, care permite epurația toxinelor uremice și în același timp, corpul străin cu cea mai mare suprafață de contact cu sîngele – de 25 ori mai mare decît a liniilor (al doilea element care vine în contact

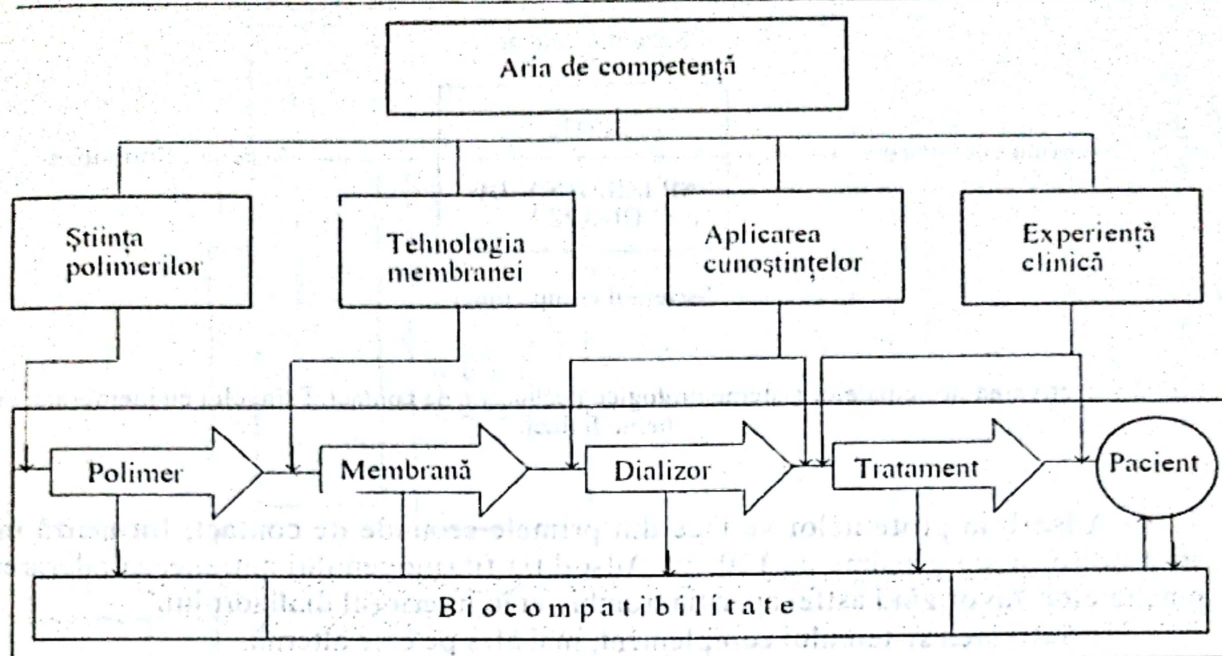


Fig. 1. Factori care influentează biocompatibilitatea (după V. Baarmeister, J. Vienken, A. Grassman)

cu sîngele). De aceea, este foarte important ca această membrană să fie cea mai compatibilă pentru a minimaliza dezordinile acute, cronice sau potențiale, care pot să apară la contactul cu sîngele.

Membranele de dializă sînt de două categorii: celulozice și necelulozice (tabelul 1.).

Tipul membranelor de dializă

MEMBRANE CELULOZICE	MEMBRANE NECELULOZICE
– Celofan – Cuprofan (Cu) – Acetat de celuloză – Hemophan	– Poliacrilonitril (PAN) – Polisulfone (PS) – Polimetilmetacrilat (PMMA) – Policarbonat (PC) – Poliamidă (PA) – Polivinil-alcool

Venirea în contact a sîngelui cu biomateriale, declanșează o serie de reacții celulare sau noncelulare, care se concretizează de fapt în activarea principalelor sisteme biologice ale organismului (fig. 2.).

Activarea sistemelor menționate se exprimă prin numeroase reacții, care pot fi sintetizate astfel:

– Adsorbția proteinelor (albumine, fibrinogen) pe suprafața membranei de dializă cu activarea și alterarea structurii lor.

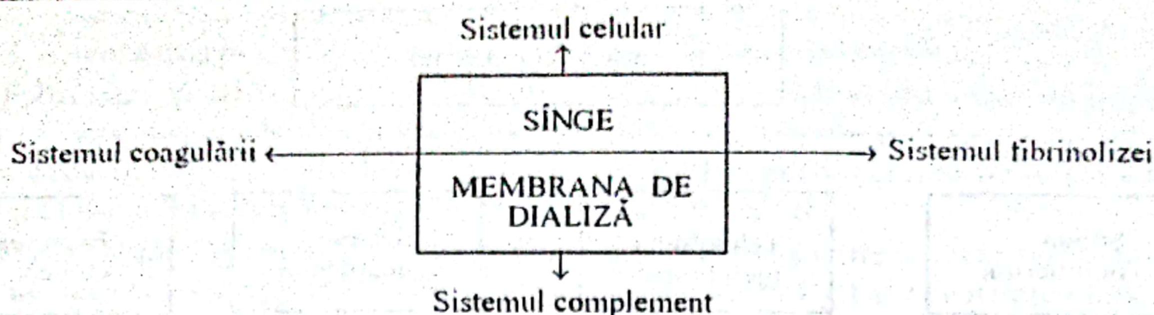


Fig. 2. – Activarea principalelor sisteme biologice declanşate de contactul sîngelui cu membrana de hemodializă.

Adsorbția proteinelor se face din primele secunde de contact, formează un strat uniform, cu grosime de 120 A°. Adsorbția fibrinogenului antrenează aderarea plachetelor, favorizînd astfel apariția trombozei în interiorul dializorului.

– Activarea sistemului complement, mai ales pe cale alternă.

– Aderarea, agregarea elementelor celulare (trombocite, leucocite, eritrocite) cu eliberarea unor produşi celulari cum ar fi: enzime şi mai ales proteaze, platelet-activating factor (PAF), proteinele cationice neutrofile (NCP), interleukine, TNF α etc. cu numeroase consecințe clinice.

Sistemele activate menționate sînt totuşi controlate de anumite mecanisme fiziologice dintre care cităm: antitrombina III, antiplasminele, alfa-2-macroglobulina şi alfa-1-antitripsina.

4. CONSECINȚELE BIOINCOMPATIBILITĂȚII

Sînt multiple şi de intensități variabile, aşa cum rezultă din fig. 3.

4.1. **Trombogeneza.** Înțelegerea clară a acestui fenomen presupune analiza intervenției mai multor factori.

a. *Activarea sistemului de coagulare şi fibrinoliză.* Adsorbția proteinelor pe suprafața membranei de dializă determină creşterea adezivității trombocitelor, activarea complementului şi a factorului XII al coagulării (Hageman) şi implicit activarea sistemului intrinsec al coagulării. În acelaşi timp, tromboplastina tisulară din leucocite induce activarea sistemului extrinsec al coagulării.

Activarea sistemului coagulării pe suprafețe nefiziologice este inițiată de calea intrinsecă. Faza inițială este denumită faza de contact şi presupune formarea unui complex trimolecular format din F_{XIII}, prekalicreină şi HMWK.

a. Activatorul cel mai potent par a fi suprafețele încărcate negativ (–). Cel mai bun exemplu este polistirenul sulfonat. Încorporarea grupărilor carbon pe suprafața polimerică activează faza de contact.

b. Suprafețele cationice şi bogate în grupări OH inhibă formarea complexului trimolecular.

c. Suprafețele donoare de electroni sînt mai active decît cele acceptoare de electroni.

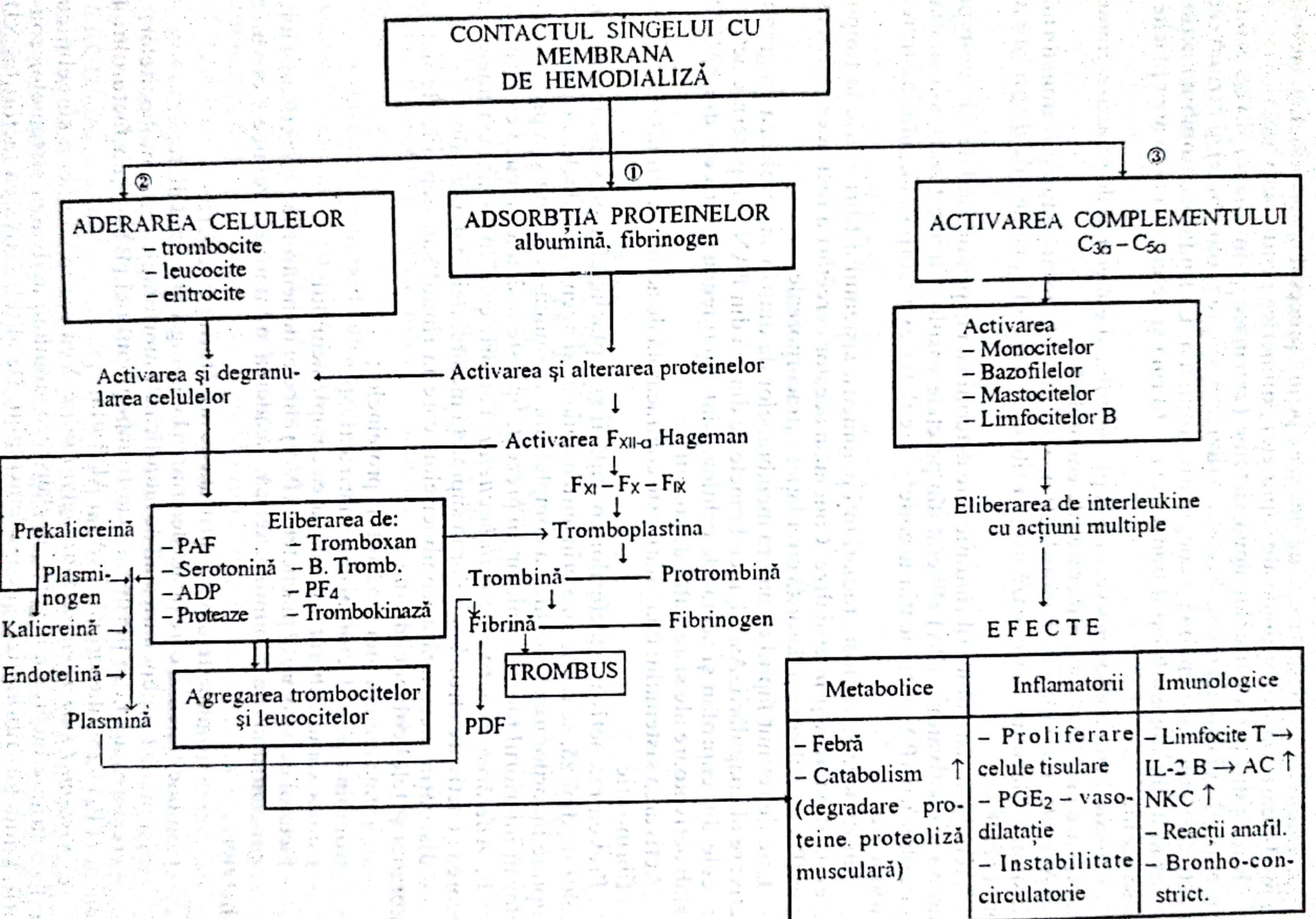


Fig. 3. Consecințele bioincompatibilității

d. Interrelații electrostatice sînt necesare pentru procesul adsorbitiv. Este nevoie și de modificări conformaționale ale suprafeței polimerice pentru activare.

Rezultatul activării celor două sisteme (extrinsec și intrinsec) îl reprezintă apariția tromboplastinei active. Aceasta acționează asupra protombinei și rezultă cea mai activă și puternică enzimă a coagulării, trombina. La rîndul ei, trombina acționează asupra fibrinogenului și îl transformă în fibrină și determină activarea plachetelor sanguine.

Concomitent, are loc activarea complementului și eliberarea de proteaze granulocitare, care vor determina eliberarea de endotelină.

Aceasta, împreună cu factorul XII a, activează plasminogenul și îl transformă în plasmină. Plasmina acționează asupra fibrinei și rezultă produși de degradare ai fibrinei (PDF).

Activarea sistemului fibrinolitic este determinată în primul rînd de „tissue-type plasminogen activator" (tPA) eliberat din peretele vasului. În acest sens, s-a studiat cauza eliberării tPA: intoxicația uremică, circulația extracorporală, administrarea heparinei etc.

Pentru aceasta au fost studiați toți parametrii sistemului fibrinolitic în timpul dializei, în dinamică și interdialize. Concluzia acestor cercetări a fost aceea că acest antigen tPA se eliberează datorită circulației extracorporeale.

Este de reținut faptul că natura membranelor de dializă se corelează cu gradul de activare al coagulării. Astfel, membranele de dializă din PAN sînt puternic activatoare, cele din cuprofan și acetat de celuloză sînt intermediare, iar cele din PMMA sînt slab activatoare ale sistemului de coagulare.

Activarea sistemului coagulării este contracarată de acțiunea simultană a sistemului fibrinolitic.

Prevenirea activării factorilor coagulării și a plachetelor pe suprafața membranelor de dializă, se realizează prin anticoagulanți și agenți antiplachetari. Aceasta presupune încorporarea heparinei, a complexelor albumină-heparină și a prostaglandinelor în interiorul biomaterialelor. În prezent, lipsește însă o asemenea experiență.

b. *Aderarea și activarea trombocitelor.* Factorii care influențează aderarea, agregarea și activarea trombocitelor la suprafața membranei de dializă sînt:

– disrupția mecanică a trombocitelor, care la rîndul său depinde de natura membranei și felul coloanei de sînge;
– suprafața membranei și adsorbția proteinelor;
– trombina și alți factori ai coagulării activați;
– tromboxanul eliberat prin activarea complementului;
– factorul de activare al plachetelor (PAF) eliberat de neutrofile prin activarea lor;
– concentrația de albumină serică, scăderea albuminei, reduce activarea plachetelor.

Activarea trombocitelor este ilustrată de următorii parametrii:

– trombocitopenia, care poate determina hemoragii în cursul dializei;
– disfuncția trombocitară dată de modificările morfologice ale trombocitelor;
– creșterea acută în plasmă a beta-tromboglobulinei (BTG) și a factorului 4 plachetar (FP_4) – (antiheparină), TxA_2 și ADP-ului.

c. *Sistemul kalicreinelor-kininogen-kinine.* Venirea în contact a sîngelui cu suprafețe străine încărcate negativ, declanșează simultan activarea sistemelor coagulării, kininelor, fibrinolizei și complementului. De altfel, activarea factorului XII

a al coagulării determină nu numai activarea cascadei coagulării, ci și a sistemului kalicreinelor.

Pe lîngă factorul XII Hageman, în activarea acestui sistem joacă un rol important și alți factori: trombina, tripsina, chimotripsina, esteraza, plasmina, elastaza neutrofilelor, cathepsina etc. (fig. 4).

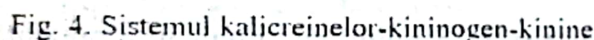


Fig. 4. Sistemul kalicreinelor-kininogen-kinine

d. *Aderarea eritrocitelor.* Capacitatea eritrocitelor de a adera este mai mică. Ele aderă în momentu. formării trombusului ca rezultat al consumării fazelor precedente. Eritrocitele se amestecă cu celelalte celule și proteine, eliberînd ADP-ul, care favorizează trombogeneza și activează sistemul coagulării. În momentul contactului cu membrana de dializă, eritrocitele suferă modificări morfologice, în sensul transformării lor în echinocite, stomatocite și keratocite.

În cursul hemodializei, se produce uneori hemoliză, determintă de mai mulți factori patogenici: cupru, nitrați, cloramină, dializant supraîncălzit sau hipoton, traume mecanice.

Capacitatea antioxidantă a eritrocitelor scade după dializă precum și rezistența osmotică, mai ales în cazul utilizării membranelor din cuprofan.

e. *Adezivitatea celulară.* Sistemul plachetelor sanguine și leucocitelor reprezintă cel mai important sistem biologic care conduce la tromboză. Adezivitatea este promovată de suprafața cu fibrinogen adsorbit și fibronectină. Recent, secvența minimă de AA comună proteinelor adezive (F_B, F_n, VWF) a fost identificată cu: arginină-glicină-acid aspartic-serină (RGDS). Aceste celule au receptori de membrană care reunesc sediile adezive ale proteinei RGDS. Dacă tetrapeptidul sintetic RGDS este premixat cu plachete și leucocite, adezivitatea lor este drastic redusă. Aceasta indică că RGDS poate fi un antagonist pentru receptorul membranei. Aceste rezultate sugerează că adezivitatea plachetelor și leucocitelor este controlată de RGDS ligant receptor. Promotorii cei mai potenți pentru adezivitatea celulară sînt suprafețele cationice urmate de cele hidrofobice. Celulele endoteliale sînt non trombogene (fig. 5).

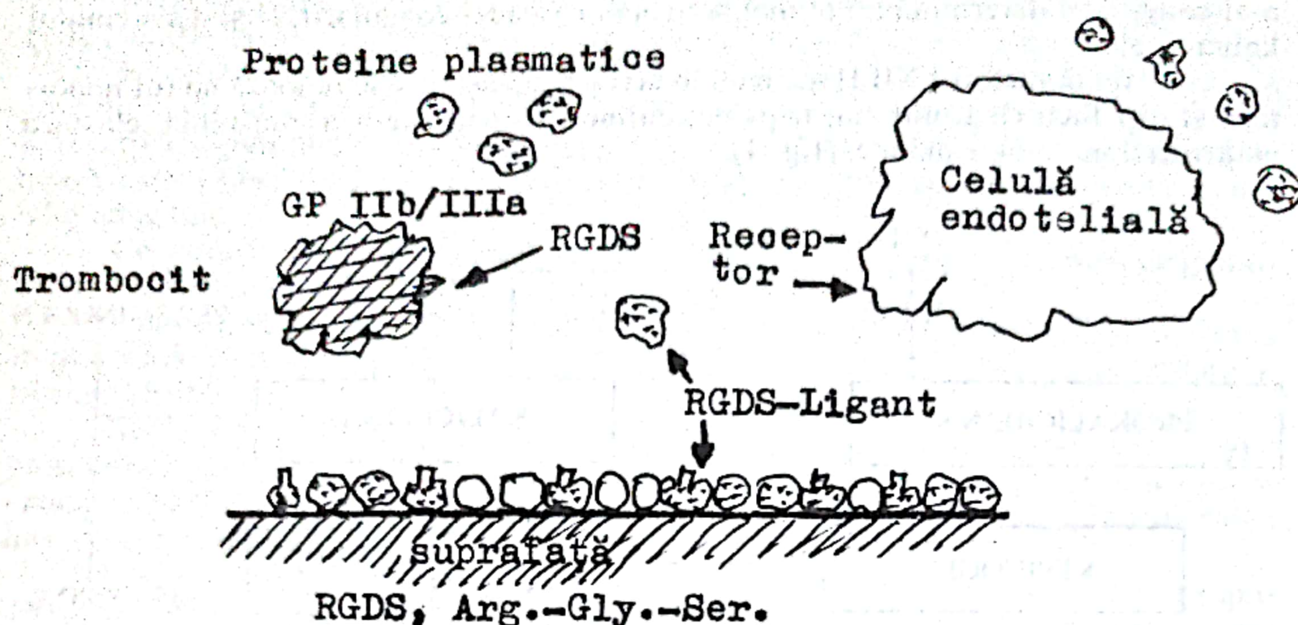


Fig. 5. Mecanismul adezivității celulare via RGDS ligant-receptor

4.2. **Activarea sistemului complement (C).** Sistemul complement reprezintă o componentă majoră a sistemului de apărare al organismului împotriva bacteriilor, particulelor străine etc. Este alcătuit dintr-o cascadă de proteine plasmatice, care sînt activate de enzime proteolitice.

Activarea complementului de către membrana de dializă se face primar pe cale alternă şi în mod secundar pe cale clasică cu apariția anafilatoxinelor.

Activarea C este influențată de următorii factori:

1. Suprafața membranei – suprafețele inerte sînt hidrofobice şi cationice;
2. Grupările OH – care sînt cele mai potent activatoare;
3. Suprafețele polare – sînt medii activatoare.

Activarea complementului pe cale clasică se face prin două mecanisme: – unul este prin formarea directă a unui complex al C_1 pe suprafață, iar altul este formarea unui complex pe IgG preabsorbită.

Activarea complementului pe cale alternă se face în mai multe trepte:

a. – Legare chimică metastabilă a C_{3b} de grupările OH ale suprafeței activate. Pe lîngă prezența grupărilor OH este necesară şi o oarecare densitate şi organizare a acestora pentru activare.

b. – Formarea complexului $C_{3b}B_b$ după legarea factorului B de C_{3b}.

c. – Legarea în continuare a C_{3b} de C_3 convertază, capabile de a elibera C_{5a} (fig. 6).

Studiul corelației între geneza C_{3a}–C_{5a}, suprafața membranei de dializă şi fluxul sanguin, a concluzionat că suprafața membranei pare să fie mai importantă în geneza lor decît debitul sanguin.

Este demonstrat că proprietățile membranei pot modula interacțiunea C_{3b} cu proteine reglatoare endogene de tipul factorilor B şi H.

Recent s-a propus un index de biocompatibilitate – studiul fracțiunii terminale a sistemului complement (C_{3b} – C_9) datorită capacității sale de a activa numeroase

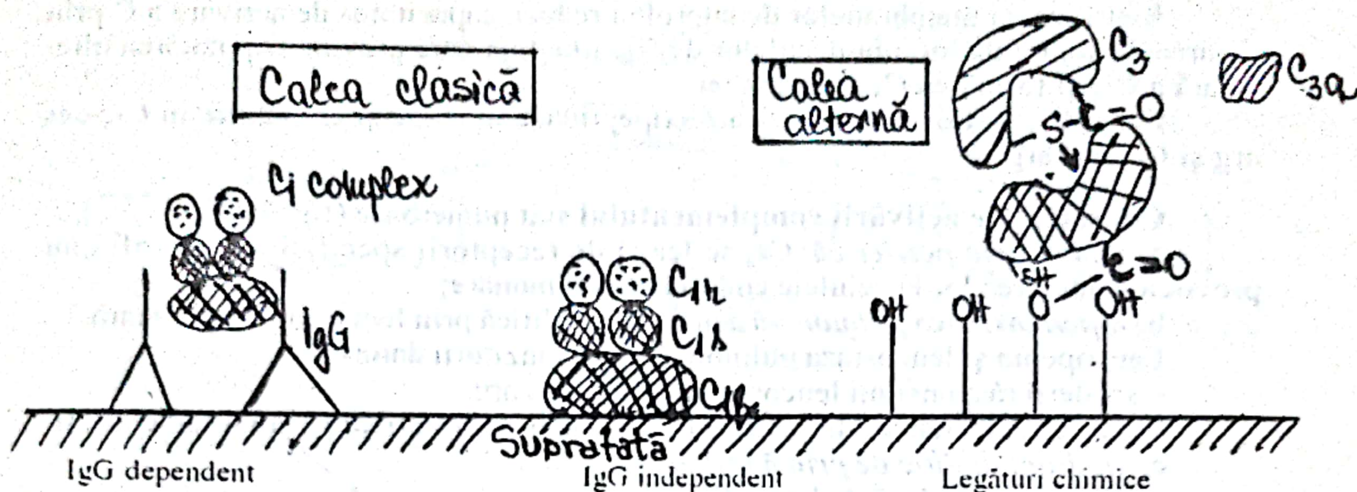


Fig. 6. Mecanismele activării complementului pe suprafețele de polimer.

funcții ale diverselor celule nucleate. Complexul terminal C_{5b} – C_9 induce producția de citokine de tipul IL-1, Il-2, TNF – mediatori implicați în efecte de biocompatibilitate. S-a crezut inițial că doar membranele de cuprofan pot activa complementul; totuşi recent, s-a demonstrat că membranele de PAN pot leza componente ale C. Generarea de C_{3a} este mai mare în prezența membranelor de PAN decît, a celor de cuprofan.

Din cauza hidrolizei spontane a C_3, componenta C_{3b} metastabil este generat continuu în ser, dar cu o rată scăzută. Odată C_{3b} generat se leagă la nivelul membranei de cuprofan printr-o legătură necovalentă.

Structura biochimică a membranei favorizează legarea factorului B de C_{3b}. Factorul B legat de C_{3b} este susceptibil de clivaj enzimatic la acțiunea factorului seric D. Se produce C_3 convertaza – $C_{3b}B_b$ care este capabilă să acționeze asupra C_3 cu formare de C_{3b}, care se poate lega din nou de membrană.

Două molecule de C_{3b} cu subunitatea B_b formează C_5 convertaza – $C_{3b}B_bC_{3b}$. Aceasta produce conversia C_5 în C_{5b} şi C_{5a}. Urmează apoi legarea C_6, C_7 cu formarea unui complex de atac al membranei şi cu citoliză consecutivă.

Există numeroase *dovezi privind activarea complementului* de către membrana de dializă. Dintre acestea cităm:

– prezența în sîngele venos a factorului B activat, proteină esențială pentru activarea pe cale alternă a complementului;

– prezența C_{3b} pe suprafața membranei de dializă întrucît activarea căii alterne presupune depozitarea prealabilă a C_{3b} la nivelul acestor receptori;

– concentrația crescută în sîngele venos a C_{3a} şi C_{5a} ($C_{3a} > C_{5a}$).

În anumite condiții, se produce o *diminuare a activării complementului*:

– scăderea temperaturii sîngelui extracorporal prin răcirea dializantului;

– chelarea ionilor de Mg^{++} cu citrat de sodiu, element necesar activării căii alterne şi care induce diminuarea anafilatoxinelor;

– sterilizarea membranelor cu CH_2=0 se asociază cu activarea mai mică a C, datorită depozitării unor proteine pe suprafața membranei;

– utilizarea altor membrane decît cuprofanul, cum ar fi membranele din acetat de celuloză, PAN, PS, PMMA.

Reutilizarea membranelor de cuprofan reduce capacitatea de activare a C prin legarea de suprafața lor a moleculelor de C_{3b}-like fapt care previne depozitarea ulterioară a C_{3b} și formarea C_3 convertazei.

C_{3a} și C_{5a} sînt degradate de carboxipeptidaze în sînge și convertite în C_{3a}-des arg și C_{5a}-des arg.

Consecințele activării complementului sînt numeroase (fig. 7):

a. *leucopenie periferică:* C_{5a} se leagă de receptorii specifici ai neutrofilelor provocînd aderarea lor la celulele endoteliale pulmonare;

b. *hipertensiunea pulmonară acută* intradialitică prin leucostază pulmonară.

Leucopenia și leucostaza pulmonară sînt tranzitorii datorită:

– scăderii răspunsului leucocitelor la C_{5a}-des arg.

– creșterii clearance-ului endogen al produșilor de activare a complementului.

c. *sindrom dialitic de primă utilizare*

d. *hipoxemia* indusă de hemodializă

e. *alterări ale neutrofilelor*

– aderare de celulele endoteliale, agregare;

– creșterea consumului de oxigen și eliberarea de radicali oxidanți;

– degranularea și eliberarea de enzime lizozomale, inclusiv elastaza;

– eliberarea de LTB_4;

– reglarea receptorilor C_{3b} pe neutrofile;

– creșterea glicoproteinei de suprafață.

f. *stimularea monocitelor* cu eliberare crescută de IL-1

g. *creșterea clearance-ului anafilatoxinelor*

h. *calcinoză pulmonară* prin creșterea permeabilității capilare pulmonare de către anafilatoxine.

i. *hipersplenism* prin stimularea splinei de a cataboliza C_{5a}.

Dacă ne referim strict la efectele biologice ale anafilatoxinelor (C_{3a}-C_{5a}) cele mai importante sînt:

– eliberarea histaminei de către mastocite cu creșterea permeabilității capilare;

– stimularea eliberării de IL-1 din macrofage;

– stimularea neutrofilelor cu creșterea chemotactismului, aderării și agregării, degranulării, eliminarea de enzime lizozomale și a radicalilor de oxigen;

– eliberarea leucotrienei B_4;

– creșterea pragului pentru receptorii C_{3b}.

Nakim și colab. au constatat după o lună de dializă cu membrane din cuprofan: neutropenie predialitic, activare mai intensă a C și clearance endogen mai rapid al C_{3a}.

Sindromul de primă utilizare a dializorului (First use syndrome-FUS)

Sinonime: reacția de hipersensibilitate, sindromul dializorului nou, hipersensibilitatea la cuprofan.

Apare la aproximativ 3–5% din bolnavii dializați la prima utilizare a unei membrane de dializă, mai ales din cuprofan, la 1–2 minute după contactul cu aceasta.

Patogenetic, au fost incriminate două mecanisme:

– reacție de hipersensibilitate la urmele de etilenoxid utilizat pentru sterilizarea materialelor de dializă;

– reacție anafilactoidă declanșată de anafilatoxine (C_{3a} și C_{5a}) care apar ca o consecință a activării complementului.

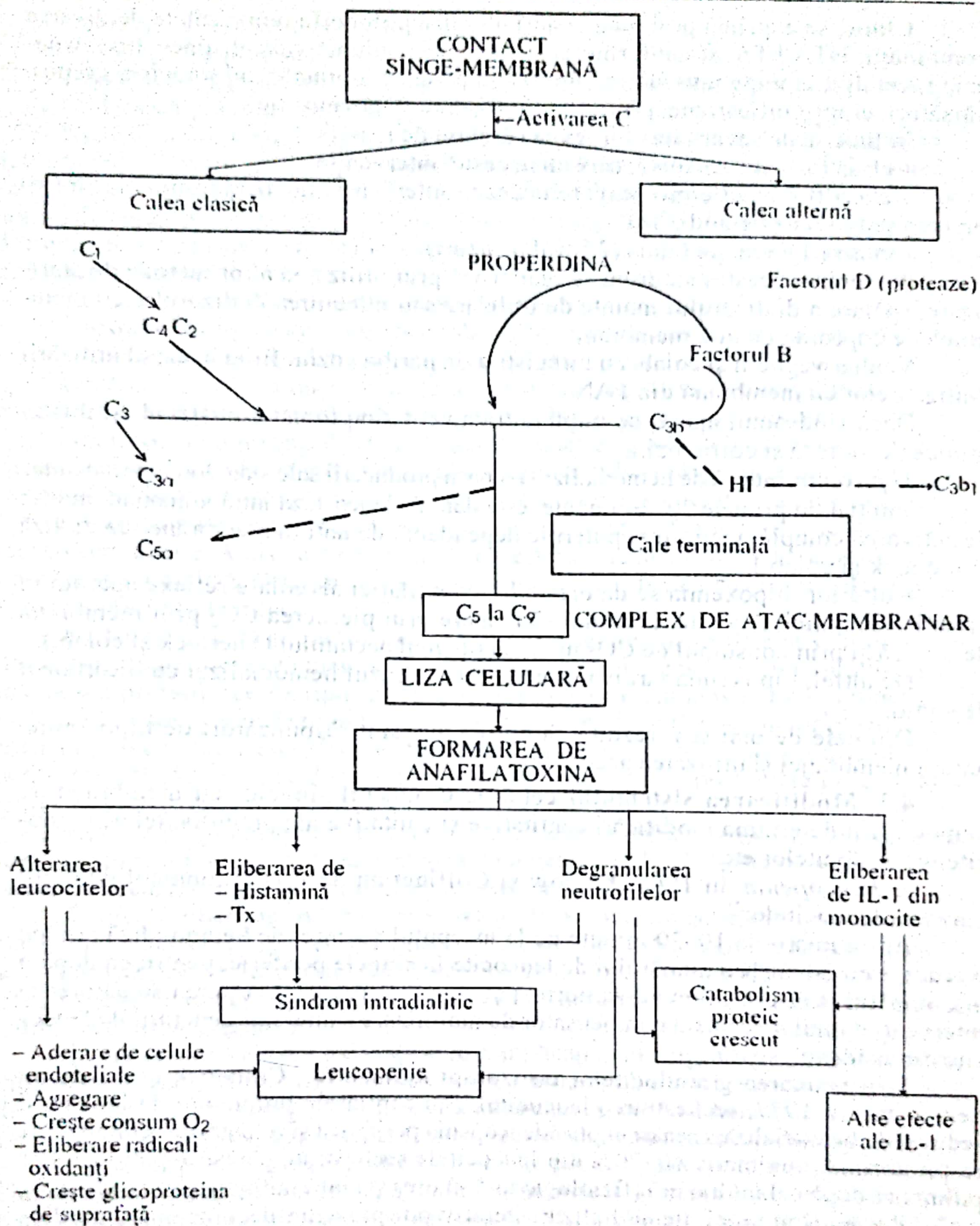


Fig. 7. Consecințele activării complementului (după M. Pascual, J.A. Schifferli, modificat)

Clinic, se exprimă prin manifestări alergice polimorfe reprezentate de diverse combinaţii: HTA/hTA, strănut, rinoree, hiperemie conjunctivală, dispnee, tuse, wheezing, cefalee, crampe musculare, dureri lombare, abdominale sau toracice, greţuri, vărsături, erupţii urticariene, prurit, febră, frisoane şi eozinofilie.

În funcţie de severitatea lor, există 3 clase de reacţii:

– clasa I – reacţie uşoară, care nu necesită intervenţie;

– clasa II – reacţie medie, care necesită intervenţie medicală sau chiar întreruperea şedinţei de hemodializă;

– clasa III – reacţie fatală (2,8% din cazuri).

Prevenirea acestui sindrom se realizează prin utilizarea altor metode de sterilizare, spălare a dializorului înainte de utilizare sau înlocuirea dializorului cu membrană de cuprofan cu alte membrane.

Vanherweghem şi colab. au înregistrat dispariţia eozinofiliei în cazul utilizării dializoarelor cu membrană din PAN.

Dacă sindromul apare, se impune tratament simptomatic utilizînd antihistaminice de sinteză şi corticoizi.

Hipoxemia indusă de hemodializă. La baza producerii sale stau două mecanisme:

– iniţial, în primele 20–30 minute, este dată de leucostaza intrapulmonară indusă de activarea complementului şi puternic dependentă de natura membranei de dializă (Craddock şi colab.).

– ulterior, hipoxemia se datoreşte hipoventilaţiei alveolare reflexe apărută în urma hipocapniei. Aceasta, la rîndul său, apare prin pierderea CO_2 prin membrana de dializă şi prin consumul de CO_2 în metabolismul acetatului (Sherlock şi colab.).

De altfel, hipoxemia tardivă este absentă în cazul hemodializei cu bicarbonat de sodiu.

Din cele de mai sus, rezultă că doi factori sînt răspunzători de hipoxemie: natura membranei şi utilizarea acetatului de sodiu.

4.3. **Modificarea sistemului celular.** Contactul sîngelui cu membrana de hemodializă determină modificări cantitative şi calitative ale granulocitelor, monocitelor, limfocitelor etc.

a. *Leucopenia.* În 1968, Kaplow şi Goffinet au descris fenomenul denumit „invazia leucocitelor".

Aproximativ la 10–20 minute de la începutul şedinţei de hemodializă are loc o scădere cu 20–30% a numărului de leucocite în sîngele periferic, pentru ca după o oră numărul acestora să revină la normal şi chiar să crească. Creşterea se datorează intervenţiei unui mecanism compensator de mobilizare a unei noi generaţii de leucocite din măduva osoasă.

Prin marcarea granulocitelor cu izotopi radioactivi, Craddock şi colab. au demonstrat în 1977, sechestrarea leucocitelor în capilarele pulmonare la începutul şedinţei de hemodializă, ceea ce explică leucopenia periferică şi tulburările schimburilor respiratorii. Aproximativ 60–70% din leucocitele sechestrate părăsesc patul capilar pulmonar după cel mult o oră (fiziologic în 5–6 ore) şi sînt eliminate în circulaţie.

Pacienţii uremici, hemodializaţi iterativ pot prezenta decompensări cardiorespiratorii, datorită obstruării vaselor pulmonare de către leucocite.

Factorii răspunzători de producerea leucopeniei sînt:

– C_{5a} – în acest sens, există multiple argumente:

– severitatea leucopenei coincide cu gradul activării C;

– depleţia sau inhibarea activării C anulează leucopenia;
– in vitro, C_{5a} produce leucopenie.
– PAF şi NCP (neutrofil cationic protein) – ultimul determinînd proteoliza C_{5a}.
– aderarea şi agregarea granulocitelor la membrana de dializă.

Neutropenia maximă este la 15 minute de la iniţierea hemodializei cu membrana de cuprofan, iar activarea complementului este legată direct de acest fenomen. Neutrofilele au receptori pentru C_{3b}, C_{5a} şi Mol, ultimul fiind un marker dintr-o familie de receptori responsabili de adezivitatea neutrofilelor. Activarea receptorilor Mol duce repede la sechestrarea leucocitelor în capilarele pulmonare şi neutropenie în sîngele periferic.

Activarea neutrofilelor determină activarea a două enzime:
– fosfolipaza A_2 – care hidrolizează fosforilcolina în lizoderivatul său (lyso PAF);
– lyso PAF acetil CoA transfereza-acetilează 2 lyso PAF.

Leucosechestrarea nu este un fenomen pasiv. În cursul procesului se eliberează granule conţinînd lactoferină, elastază, inhibitori de α_1 – prokinaze.

Neutropenia din timpul HD şi alterarea funcţiei granulocitare sînt tranzitorii, dar consecinţele alterării funcţiilor granulocitelor se observă şi la finele şedinţei de hemodializă. În acest sens, creşterea complexelor imune circulante şi scăderea activităţii receptorilor Fc se corelează cu o scădere a funcţiei fagocitare a leucocitelor polimorfonucleare. Activitatea fagocitară a acestora este influenţată de tipul de membrană de hemodializă. Oricum, consecinţa fenomenelor de mai sus o constituie creşterea receptivităţii la infecţii.

b. *Aderarea şi degranularea neutrofilelor.* Aderarea neutrofilelor la proteinele plasmatice de pe suprafaţa membranei de HD, duce la degranularea lor cu eliberarea de enzime proteolitice de tipul elastazei, lyzozymului, cathepsinei etc. cu acţiune bactericidă, care produc leziuni tisulare şi cresc catabolismul proteinelor plasmatice. În cazul fagocitozei bacteriilor sau complexelor imune aceste celule produc radicali de O_2, OH, H_2O_2 etc. care distrug stimulii respectivi, dar şi proteinele proprii, alte celule, cînd trec în spaţiile extracelulare (fig. 8).

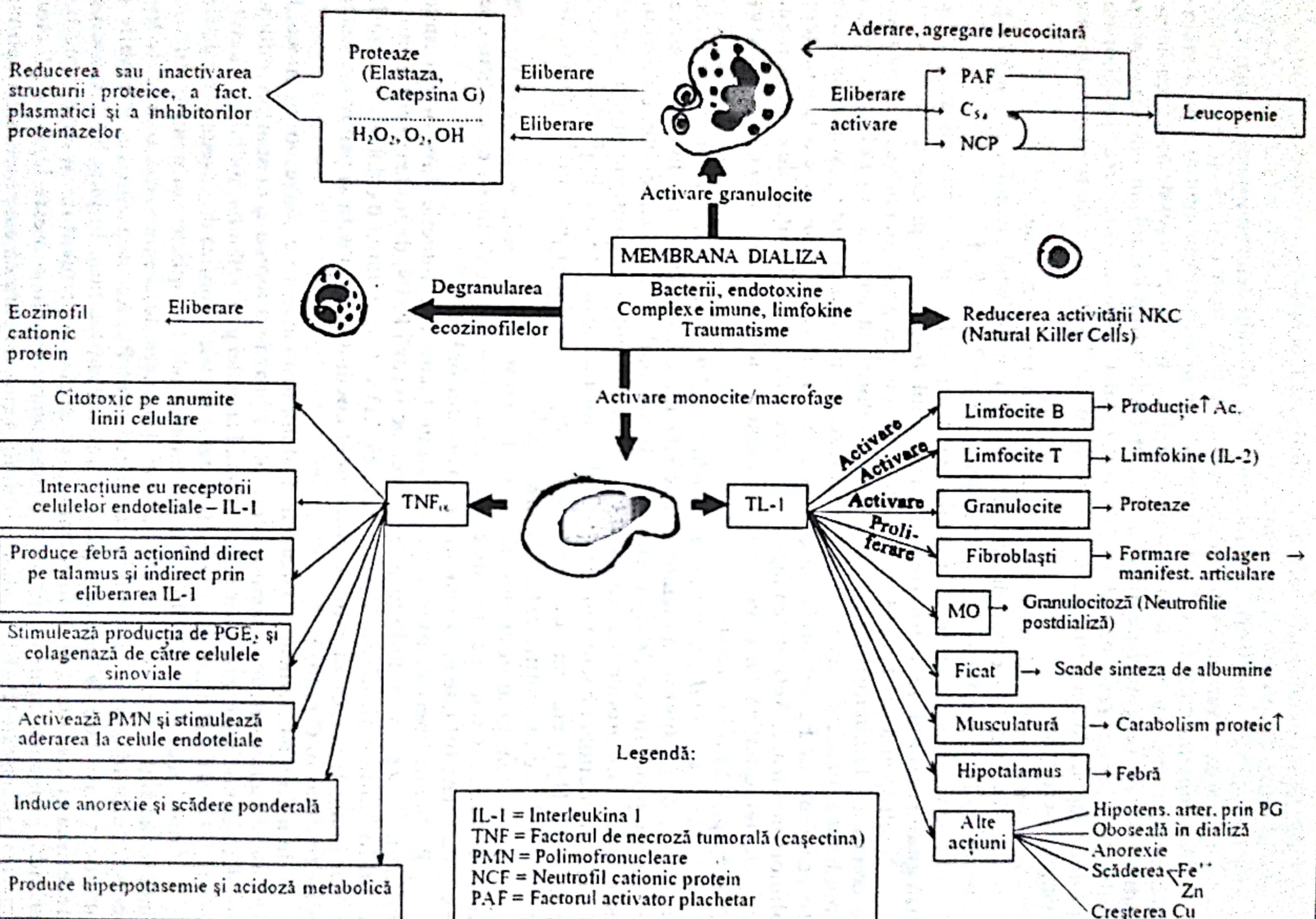
Activarea granulocitelor duce la tulburarea metabolismului oxidativ al acestora. În acest sens, scade capacitatea de a genera radicali liberi de oxigen, ceea ce explică sensibilitatea mare la infecţii a acestor bolnavi.

Radicalii liberi de oxigen generează un factor chemotactic dintr-un precursor plasmatic, inactivează inhibitorul elastazei, activează PMN, degradează colagenul şi acidul hialuronic şi, în sfîrşit, denaturează ADN. Capacitatea oxidativă a granulocitelor poate fi apreciată prin două metode: chemoluminiscenţa şi printr-un sistem redox (cytocrom C redox).

În ultimii ani, radicalii oxidanţi au fost implicaţi în distrugerea ţesutului miocardic din cursul ischemiei, în ischemia cerebrală, fibroza pulmonară, în scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor şi implicit în mecanismul anemiei pacienţilor hemodializaţi iterativ. De altfel, în sprijinul ultimei acţiuni stă creşterea ratei de hemoliză după şedinţa de dializă.

Studii recente arată că şi alte mecanisme pot fi implicate în neutropenia asociată hemodializei: activarea plachetară, eliberarea de enzime lizozomale de tipul beta-glicuronidazei şi proteinelor cationice (NCP). Acestea sînt responsabile de puternica activitate de agregare plachetară şi granulocitară. În plus NCP cresc permeabilitatea vasculară şi glomerulară, activează complementul, au capacitate bactericidă, provoacă neutropenia in vivo. Activarea plachetară este legată de factorul activator plachetar (PAF), mediator lipidic şi care se pare că este mediatorul comun,

Fig. 8. Consecințele activării sistemului celular în dializă (după Falkenhagen-modificat)



atît pentru plachete, cît şi pentru agregarea neutrofilelor şi consecutiv, neutropenic. Perfuzia de PAF sintetic la animal produce un răspuns neutropenic similar cu fenomenul din hemodializă.

Eliberarea PAF în circulaţie se produce concomitent cu agregarea neutrofilelor, pe membrana de cuprofan. Timpul de 1/2 PAF fiind foarte scurt (sub un minut), trebuie să existe o activare a căii de biosinteză în cursul hemodializei.

Eozinofilele prin deglanulare eliberează eozinofil cationic protein (PEC), proteină activă în sistemul coagulării şi al fibrinolizei.

Celulele mastocitare pot elibera în circulaţie histamină şi leucotriene. Leucotrienele B_4 (LTB_4) cresc semnificativ în primele 10 minute ale şedinţei de hemodializă, scad apoi progresiv şi ajung la valori bazale la sfîrşitul dializei.

Eliberarea în circulaţie a enzimelor granulocitare, a radicalilor de oxigen etc., reproduc în final întreaga cascadă a inflamaţiei. Dintre enzimele granulocitare, elastaza are un rol deosebit de important, fiind un marker al activării granulocitelor. Această enzimă nu are un anumit substrat, acţionează la un pH aproape neutru asupra diverselor proteine plasmatice sau asupra proteoglicanilor, colagenului etc.

În condiţii normale, elastaza granulocitară activă nu este în stare liberă, deoarece în plasmă există inhibitori ai acesteia într-o concentraţie ridicată. Pe lîngă elastază, sînt puse în libertate şi alte enzime: lactoferina, mieloperoxidaza etc.

Este cunoscut faptul că bolnavii cu insuficienţă renală cronică dializaţi iterativ, fac pe parcursul anilor fibroză pulmonară datorită acţiunii radicalilor de oxigen, enzimelor proteolitice eliberate de granulocitele sechestrate repetat la acest nivel şi scăderii inhibitorilor oxidanţi.

c. *Alterarea limfocitelor.* Aşa cum se cunoaşte, imunitatea specifică (celulară) este asigurată în principal de limfocitele T şi B, care la aceşti bolnavi, sînt în general reduse cantitativ.

Limfocitele T. Există mai multe subpopulaţii de limfocite T: CD_3, CD_4, CD_8, ultimele cu funcţie supresivă şi citotoxică. La bolnavii dializaţi cronic, se înregistrează modificări ale diverselor subpopulaţii de limfocite T. Astfel, există un număr ridicat al limfocitelor T_{tac} şi al celor T_0, se schimbă raportul între limfocitele T helper/T supresor, scade capacitatea de transformare limfoblastică a limfocitelor T datorită inhibitorilor serici. În acest sens, un rol imunosupresor îl are PTH-crescut.

Limfocitele T sînt incapabile de proliferare datorită scăderii IL-2 (factorul de creştere al limfocitelor T). Receptorul IL-2 este situat pe suprafaţa limfocitelor T, fiind de două feluri: alfa şi beta.

În evoluţia IRC apare un factor seric inhibitor (SI) termostabil, necitotoxic, nedializabil, care inhibă proliferarea limfocitelor T. In vitro, limfocitele bolnavilor dializaţi cu membrană de cuprofan eliberează beta-2-microglobulină şi sînt incapabile de a-şi exprima receptorii pentru IL-2, fiind mai puţin responsive la stimularea imunologică.

Natural Killer cells (NKC) sînt limfocite care posedă activitate citotoxică împotriva celulelor maligne şi a celulelor infectate. La bolnavii dializaţi, activitatea NKC este mai redusă decît la subiecţii normali şi sînt în număr scăzut (16–48%). Producţia de interferon este scăzută. Toate acestea explică probabil şi incidenţa crescută a neoplaziilor, dar mai ales a infecţiilor la bolnavii dializaţi.

Limfocitele B produc imunoglobuline G şi M în cantităţi normale sau crescute. Dar limfocitele B sînt incapabile să crească producţia de imunoglobuline la stimulul limfokinelor sau a altor antigene.

d. *Activarea monocitelor* este realizată de numeroşi factori: interacţiunea cu membrana de dializă, pirogeni bacterieni, substanţe endotoxin-like, acetat, componentele complementului activat.

Materialul limulus amoebocyte-lizat (LAL) – pozitiv de pe membrana dializorului reprezintă un factor important de activare a monocitelor. Acestea la rîndul lor determină activarea peroxidării lipidice şi creşterea producţiei de PG-E. Nu este exclus însă ca substanţa sau substanţele LAL-pozitive endotoxin-like să-şi aibă origine în dializant.

Membranele de cuprofan activează monocitele prin intermediul complementului, iar monocitele posedă receptori specifici pentru complement.

Activarea monocitelor are două efecte importante:

a) eliberarea rapidă de IL-1 cu consecinţe biologice multiple;

b) creşterea poolului citoplasmatic al IL-1 în monocitele circulante în absenţa stimulării endotoxinice. La începutul şedinţei de hemodializş, monocitele eliberează cantităţi mai mari de TNF_{α}, IL-6 şi beta-2-microblobulină decît membrii sănătoşi. IL-6 derivată din monocite scade in vitro. Este cunoscut faptul că IL-6 stimulează limfocitele B în producerea de imunogloguline. Aceasta explică sinteza scăzută de imunoglobuline întrucît scade activitatea limfocitelor B.

Membranele de hemodializă cu flux înalt au proprietăţi mai bune de clearance pentru fosfaţi, molecule medii, beta-2-microglobulină.

Poate să apară şi fenomenul invers prin care endotoxinele sau fragmente ale acestora pot trece din dializant în sînge prin difuzie şi convecţie. Mai mult de 180–480 mg de endotoxina pot fi transferate bolnavului în timpul dializei. Această doză trebuie comparată cu doza minimă pirogenică de endotoxină de 1–2 ng/kgc.

Chiar dacă nu apar efecte acute ale acestor endotoxine, totuşi, ele stimulează secreţia de IL-1 de către macrofage. Concentraţia minimă pentru a produce acest efect este de 0,05 ng/1. Transferul endotoxinelor apare la membranele cu permeabilitate ridicată prin fenomenul de filtrare inversă menţionat mai sus.

Macrofagele suferă o serie de modificări exprimate prin scăderea mobilităţii, diminuarea capacităţii de fagocitoză şi scăderea activităţii enzimatice. Hemodializa corectează parţial aceste tulburări.

De altfel, intervenţia sistemului celular (care formează sistemul de apărare al organismului) presupune acţiunea fagocitelor „profesionale" (neutrofile şi monocite), răspunsul imun umoral dat de limfocitele B care transportă pe suprafaţă imunoglobuline diferenţiindu-se în plasmocite şi răspunsul imun celular reprezentat prin limfocitele T, care devin active în cooperare cu alte celule (mai ales macrofage).

4.4. Producerea de citokine în circuitul de dializă. Uremia este asociată cu creşterea susceptibilităţii la infecţii şi deficienţe ale capacităţii răspunsului imun.

La bolnavii cu IRC în stadiul uremic şi la cei dializaţi, au fost demonstrate anomalii în imunitatea mediată celular şi în funcţiile granulocitelor.

În ultimii ani, s-a cercetat rolul *citokinelor* în faza acută a procesului inflamator ca o faţetă a răspunsului imun. Uremia „per se" reprezintă un factor important, care determină preactivarea monocitelor şi implicit eliberarea de monokine care concură la anomalii ale răspunsului imun.

Dintre citokine (mediatori polipeptidici) notăm: interleukinele (IL), γ interferon (IFN), $TNF\alpha$ (factorul de necroză tumorală), factorul stimulator al coloniilor de granulocite (G-CSF), factorul stimulator al coloniilor de monocite (M-CSF).

În hemodializă, citokinele sînt implicate în pierderea masei musculare: osoase, amiloidoză, complicații acute-febră etc.

Sursa principală a IL-1 și TNFα o constituie macrofagele. Aceste citokine explică majoritatea reacțiilor adverse ale hemodializei și ele joacă un rol major ca mediatori ai răspunsului de apărare la variate infecții, inducînd modificări inflamatorii și imunologice.

IL-1 și TNFα acționează sinergic. În plus, TNFα reprezintă un semnal pentru producerea de IL-1 și PAF, ultimul modelînd producția de IL-1.

IL-1 și TNFα pot fi făcuți răspunzători de o serie de complicații, apărute la bolnavii dializați iterativ de mai multă vreme, aspect demonstrat de creșterea semnificativă a lor în ser.

Ședința de dializă determină creșterea în ser a IL-1, dar nu a TNFα. Explicația rezidă în faptul că monocitele activate aderă la membrana de dializă eliberînd IL-1, pe cînd TNFα este deja sechestrată înainte de începerea hemodializei.

IL-1 reprezintă o clasă de proteine derivate din monocite, cu GM = 15–35 K Da. Au fost identificate două tipuri de IL-1: α și β.

Ea a fost denumită de Dinarello și colab. (1983) hormonul inflamației datorită numeroaselor sale acțiuni.

Mecanismele care concură la eliberarea de IL-1 sînt următoarele:

– stimularea monocitelor de către membrana de dializă;

– activarea complementului de către membrana de dializă și în special fracțiunile C_{3a} și C_{5a}. Este posibilă și activarea independentă a complementului;

– stimularea secreției de IL-1 de către endotoxinele microbiene în caz de contaminare a dializantului. Această acțiune se datorează lipopolizaharidelor care intră în compoziția endotoxinelor; endotoxinele germenilor Gram negativ sînt eliberate fie în cursul multiplicării bacteriene, fie după moartea microorganismului;

– stimularea secreției de IL-1 de către acetatul de sodiu folosit ca tampon;

– acumularea tisulară de silicon.

Dintre efectele cele mai importante ale IL-1 menționăm:

– stimulează proliferarea timocitelor murine în prezența fitohemaglutininei, proprietate utilizată pentru determinarea în vivo de IL-1;

– activarea limfocitelor T în repaus și stimularea producerii de către acestea a IL-2 (factor de creștere pentru limfocitele T activate);

– este factor chemotactic pentru neutrofile, monocite și limfocite T și B;

– crește adezivitatea neutrofilelor;

– stimulează eliberarea neutrofilelor din măduva osoasă;

– determină proliferarea fibroblaștilor și rezorbția osului și a cartilagiului;

– stimulează proliferarea în derm, sinovie, mezangiu renal și țesutul nervos;

– stimulează eliberarea de ACTH, insulină și cortizol;

– determină proteoliză musculară și balanță azotată negativă;

– crește producția hepatică de reactanți de fază acută, cum ar fi proteina amiloidă A;

– produce hiposideremie, hipercupremie și hipozincemie;

– este un pirogen endogen;

– scade apetitul.

La bolnavii dializați sînt evidente următoarele efecte ale IL-1:

– reacție febrilă intra și postdializă;

– oboseală în cursul hemodializei;

– hipotensiune arterială produsă de prostaglandinele vasodilatatoare produse de IL-1;
– anorexie;
– catabolism proteic crescut şi scăderea sintezei de albumină;
– scăderea Fe^{++}, Zn şi creşterea cuprului;
– afectarea articulară şi periarticulară prin proliferare de fibroblaşti;
– contribuie la eliberarea leucocitelor din măduva osoasă după leucopenie;
– concură la producerea aterosclerozei şi trombozelor.

Factorul de necroză tumorală (TNFα sau caşectina) reprezintă o altă monokină avînd multiple acţiuni la bolnavii dializaţi:
– citotoxic pentru anumite linii celulare;
– interacţionează cu receptorii celulelor endoteliale pentru a elibera IL-1;
– supresează acţiunea LPL;
– inhibă preluarea acetatului de grăsimi;
– induce anorexie şi scădere în greutate;
– induce febră prin efect direct asupra hipotalamusului şi indirect prin eliberarea de IL-1;
– stimulează producţia de PGE_2, colagenaze, de către celulele sinoviale;
– activează PMN şi stimulează aderarea la celulele endoteliale;
– inhibă hematopoeza în vitro;
– produce şoc, acidoză metabolică şi hiperpotasemie.

4.5. În cascada reacţiilor de bioincompatibilitate, alături de ceilalţi factori, un rol de seamă revine **proteazelor**.

Proteazele intervin în numeroase procese biologice: digestia alimentelor, reglarea sistemelor umorale (coagulare, fibrinoliză, activitatea complementului, renină/angiotensină şi kalicreină/kinină), interacţiunea celulă-celulă şi apărarea împotriva substanţelor străine (elastază, catepsină G).

O acţiune foarte importantă este intervenţia lor în procesele proteice intracelulare (inclusiv activarea hormonilor), degradarea proteinelor endogene intracelular, în lizozomi sau extralizozomal.

Proteazele joacă un rol fundamental în inflamaţii, neoplazii, emfizem pulmonar, insuficienţă respiratorie, PR, injurii vasculare, musculare şi nefropatii.

Există două mari clase de proteaze: exo şi endopeptidaze, fiecare dintre acestea cu mai multe tipuri. Astfel, în clasa exopeptidazelor intră: amino şi carboxipeptidaza, dipeptidaza, tripeptidaza, omegapeptidaza, iar în clasa endopeptidazelor sînt incluse: serin-proteinaze, cistein-proteinaze, aspartic-proteinaze (carboxil) şi metalo-proteinaze (tab. 2).

Serin-proteinazele reprezintă cel mai mare grup, cunoscîndu-se peste 50 enzime şi se găsesc în leucocite, trombocite, mastocite, limfocite T, macrofage, pancreas, iar cistein-proteinazele se găsesc în special în ficat, rinichi, muşchi, oase etc.

Eliberarea proteinazelor se realizează prin mecanisme multiple: moartea celulelor, fagocitoză, expunere la complexele Ag-Ac, la componentele complementului, la substanţe toxice precum lipopolizaharide şi la citokine (IL-1). Baza moleculară a eliberării lor este dependentă de concentraţia citozolică a Ca^{++}.

Eliberarea elastazelor este influenţată, în plus, şi de alţi factori: phorbol myristate acetat (activator al proteinazei C), verapamil, trifluoperazina, PTH.

Dintre inhibitorii proteinazei notăm: inhibitorii sistemului sanguin al coagulării (Antitrombina III), al fibrinolizei (α_2-plasmin inhibitor), kalicreinei, complementului (C_5 inhibitor), α_2-macroglobulina, α_1-antichimiotripsina.

Tabelul 2

Clasificarea endopeptidazelor

	Serinproteinaze	Cisteinproteinaze	Aspartic (acid carboxil) proteinaze	Metaloproteinaze
Exemple	Leucocite/splină – Elastază – Catepsină G Celule mastocite – Chimase – Triptase Pancreatice – Tripsina – Chimotripsina – Elastaza Fact. coagulării – Trombina – Fact. X. VIII Fibrinoliză – Activator plasminogen – Plasmină Fact. complement – Kalicrein	– Catepsina B – Catepsina H – Catepsina L – Catepsina N – Calpain – Proteinaza cu GM – Proteinaza ATP dependentă	– Pepsina – Gastricsin – Catepsina E – Catepsina D – Renina – Chymozimi	– Elastaza (macrofage, fibroblaști) – Colagenaza interst. – Gelatinaza – Colagenaza tip IV – Colagenaza tip V – Colagenaza tip IV/V – Stromelizina
pH de activitate	7–9	3–8	2–7	7–9
Inhibitori ptr. identificare	– Diizopropilfluorofosfat	Iodacetat Cloramercuribenzoat	Pepstatin	1.10 Phenantrolina EDTA-Dithiotreital.

Efectele proteinazelor sînt diferite în raport cu substratul căruia asupra acționează (tab. 3).

Tabelul 3

Substratul proteinazelor granulocitelor neutrofile

Proteinaza	Substraturile biologice
Elastaza	– elastină, colagen III și IV, proteoglicani, factorii coagulării și fibrinolizei; – factorii complementului și imunoglobulinelor; – inhibitorii proteinazei (antitrombina III, α_2 – plasmin-inhibitor, inactivator Cl, inter-α-tripsin-inhibitor); – proteine transportoare (transferine, prealbumine);
Catepsina G	– colagen I și II, proteoglicani, fibronectina, factorii coagulării și complement
Colagenază	– colagen I, II și III

Unul din markerii metabolici ai insuficienţei renale îl reprezintă bilanţul azotat negativ cu slăbirea muşchilor scheletici şi depleţia rezervelor proteice ale organismului. În acest sens, au fost emise multiple ipoteze: creşterea catabolismului sau scăderea sintezei. Recent însă, s-a arătat rolul proteazelor ilustrat de activitatea proteolitică a plasmei şi activitatea catabolică a urinii pacienţilor uremici.

Sursele proteinazelor în uremie le reprezintă: fagocitele, polimorfonuclearele neutrofile, plămînul uremic, pancreasul, cortexul renal, muşchii scheletici în caz de mioliză şi bacteriile în caz de infecţii, septicemii.

La pacienţii dializaţi, s-a găsit o scădere semnificativă a activităţii catepsinei B şi D, cu eliberare crescută de AA din muşchi.

Efectul benefic al administrării inhibitorilor proteazici reprezintă, în viitorul apropiat, o nouă strategie în tratamentul catabolismului sever din uremie şi al reacţiilor adverse de bioincompatibilitate.

4.6. În primul sau primele minute ale şedinţei de hemodializă au fost înregistrate la unii bolnavi **reacţii de hipersensibilitate** de cele mai multe ori de gradul 2.

Cercetările efectuate au stabilit că ele se datoresc urmelor de etilen-oxid (ETO) folosit pentru sterilizarea dializoarelor. Spălarea corectă, sterilizarea cu aburi sau radiaţii gama au condus la dispariţia acestor reacţii.

Incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate severe nefatale este de 4,2/100.000 dialize. Aceste reacţii alergice sînt de intensităţi clinice variabile: de la prurit la şoc anafilactic şi exitus. În raport cu severitatea, ele au fost clasificate în trei tipuri: 1. – uşoare; 2. – severe şi 3. – fatale.

Explicaţia lor rezidă fie în hipersensibilizare faţă de ETO mediată de IgE, fie reacţii anafilactoide determinate de activarea complementului de către dializor. Reacţiile apar mai frecvent la bolnavii atopici.

4.7. **Beta-2-microglobulina (Beta-2-M) şi amiloidoza bolnavilor dializaţi.** Beta-2-microglobulina formează lanţul uşor al complexului major de histocompatibilitate prezent la suprafaţa tuturor celulelor nucleate.

Cînd complexul HLA este metabolizat, lanţul greu este internalizat şi rapid degradat, pe cînd lanţul uşor este eliberat în circulaţie.

Amiloidoza care apare la bolnavii dializaţi a fost asociată cu creşterea nivelelor de beta-2-M, iar amiloidul respectiv a fost denumit amiloid AH.

Hemodializa cu membrane de cuprofan stimulează mecanismele de apărare inflamatorii ale organismului: leucopenia tranzitorie, activarea complementului, generarea de radicali liberi de oxigen, eliberarea de IL-1, eliberarea de proteaze granulocitare. Fără îndoială, unul sau mai multe din aceste mecanisme sînt sigur implicate în patogenia amiloidozei prin limitarea proteolizei beta-2-M, care se transformă în fibrile de amiloid.

Amiloidul AH apare după 8–10 ani de dializă, este constituit din beta-2-microglobulină şi se depozitează în sinovii, tendoane, alte structuri articulare, ceea ce justifică artropatia bolnavilor dializaţi cronic. Umerii şi şoldurile sînt frecvent afectate. Sindromul de tunel carpian se datorează comprimării nervului median de către depozitele de amiloid de la nivelul articulaţiei pumnului.

Depozitele în oase realizează chiste la examenul radiologic şi pot produce fracturi. Rareori amiloidoza este generalizată.

Tipul de membrană se corelează cu nivelele serice de beta-2-M, fiind mai crescute în cazul utilizării membranelor din cuprofan.

În lumina datelor actuale, se poate afirma că nivelele plasmatice de beta-2-microglobulină nu reprezintă un indicator fidel al bolii clinice.

Oricum, interacțiunea monocitelor cu TNFα și IL-6 crește sinteza de beta-2-microglobulină și contribuie la formarea amiloidului.

5. BIOCOMPATIBILITATEA DIFERITELOR MEMBRANE DE HEMODIALIZĂ

Pe baza studiilor efectuate de numeroase grupuri de cercetători rezultă că există diferențe semnificative între diversele tipuri de membrane de hemodializă (Tabelul 4).

Aceste diferențe se explică prin factori multipli:

– structura chimică și mărimea membranei de dializă;

– suprafața activă a membranei care determină eficiența generării de C_{3a} și C_{5a} ($C_{5a} < C_{3a}$);

– intensitatea eliminării anafilatoxinelor și implicit scăderea C_{3a}, așa cum se întîmplă în cazul membranelor cu „flux inalt" (PS).

Suprafața membranei pare să fie o variabilă mai mare decît rata fluxului sanguin prin activarea complementului în timpul dializei cu membrane celulozice, deci geneza C_{3a} și C_{5a} în dializor se corelează cu rata fluxului sanguin cînd se utilizează dializoare cu aceeași suprafață.

Unele membrane par a fi mai trombogene decît altele: membranele din cuprofan și PAN activează FXII (Hageman) în mai mare măsură decît membranele din PMMA; de asemeni activează căile dependente de FXII generînd kalicreină și bradikinină.

Studiul comparativ al diverselor membrane scoate în evidență că membranele din PS și PAN sînt cele mai biocompatibile.

Superioritatea membranelor necelulozice față de membranele celulozice rezidă în:

– perturbări minime ale numărului și funcțiilor leucocitelor (leucopenie minimă la debutul hemodializei, absența creșterii aderenței, ameliorarea mobilității spontane);

– perturbări minime ale trombocitelor (activare mică a trombocitelor, tendință la normalizarea agregabilității plachetare, creșterea adezivității plachetare, reducerea timpului de sîngerare);

– reducerea numărului de transfuzii de sînge;

– absența tulburărilor cardio-respiratorii (absența creșterii semnificative a presiunii în artera pulmonară, absența capacității de difuziune, hipoxemie minimă).

Este posibil ca unele membrane să fie bine tolerate, nu atît din cauza unei activări mai puțin intense a sistemelor biologice, cît din cauza abilității lor de a îndepărta parțial din circulație substanțele vasoactive.

Studiul comparativ al diverselor membrane de hemodializă au arătat că numărul hematiilor și al trombocitelor, volumul rezidual sanguin nu se modifică, în timp ce numărul leucocitelor, beta-tromboglobulina se modifică în raport cu tipul de membrană de hemodializă. Serotonina scade indiferent de membrana de dializă utilizată. IL-6 crește cînd se utilizează membrană din cuprofan și se normalizează cînd se folosește membrană din PMMA.

Să nu uităm însă, că oricînd poate interveni un factor necunoscut încă, ținînd seama de perturbațiile repetate pe termen lung de aproximativ 150 ori pe an.

Tabelul 4.

Biocompatibilitatea diferitelor membrane de HD

TIPUL DE MEMBRANĂ	Absorbția proteinelor						Morfologia suprafeței membranei de HD	Nr. leucocite	Degranularea PMN	Hipoxemia	Activarea plachetelor	Tendința la coagulare	Funcția NKC	C3a seric	Activarea factor XII	IL-1 serică	Beta-2-Micr.
	F	Fb	P	A	K	GP											
CUPROFAN (CU)	↑ intact	↑ intact	↑	↑↑ –	↑↑↑	0	– Lanț de proteine – L cu granulații – eliberare elastază	↓↓↓	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↓↓↓	↑↑↑	↑↑	↑	↑
ACETAT DE CELULOZĂ (CA)	↑↑↑ de grd	0	↑	↑↑	↑↑	0	–	↓↓	↑↑	↑↑	–	↑	↓↓	↑↑	↑	↑	–
HEMOPHAN (MC)	–	–	↑	↑↑	–	0	– lanț de proteine – f. puține L și T	↓	↑	↑	↑	↑	–	↑	–	–	–
POLIACRILONITRIL (PAN)	–	–	↑	↑↑↑	–	0	–	→	↑	↑	↑	↑	–	↑	↑↑	–	↑
POLISULPHONE (PS)	–	–	↑	↑↑	–	0	– suprafața liberă – fără reacții	↓	↑	↑	–	↑	–	↑	–	↑↑	↓
POLIMETIL METACRILAT (PMMA)	de grd	0	↑	↑↑	↑	↑	– proteine și L abs. – trombus mural alb – numeroase T	↓↓	↑↑	↑	±	↑	–	↑	↑	→	↓
POLICARBONAT (PC)	–	–	↑	↑↑	–	0	–	↓↓	–	↑	↑	↑	↓	↑↑	–	–	↓

Legendă:
L = leucocite
PMN = polimorfonucleare
T = trombocite
HD = hemodializă
NKC = Natural killer cells
IL-1 = Interleukina 1
B-2-M = Beta-2-microglobulina

F = fibrinogen
Fb = fibronectina
P = plasminogen
A = albumină
K = kininogen
GP = glicoproteina plachetară III

În afara membranelor de dializă, un alt aspect al biocompatibilităţii îl reprezintă tubulatura din material plastic (PVC) utilizată pentru pompele de sînge şi care sînt făcute din silicon. Este demonstrat faptul că particule din silicon pătrund în organsim odată cu sîngele, sînt preluate de macrofage şi apoi de sistemul reticulo-histiocitar, generînd uneori granuloame cu diverse localizări.

Din acelaşi material, se poate desprinde dietilhexylphtalatul, substanţă toxică, care pătrunde de asemenea în organism.

O importanţă la fel de mare, o au rezidurile de etylenoxid (ETO) utilizat pentru sterilizarea materialelor de dializă, care antrenează pe parcurs formarea de anticorpi specifici faţă de ETO.

Manifestările clinice ale bioincompatibilităţii sînt de grade diferite, de la o simplă erupţie urticariană la şocuri anafilactice.

Curăţirea şi spălarea materialelor din circultul extracorporal. La pacienţii dializaţi pot să apară reacţii febrile în afara oricărei infecţii demonstrabile. Cu ajutorul unui test LAL-RM (Limulus Amebocyte Lysate-Reactive Material) utilizat în determinarea endotoxinelor, s-a identificat o substanţă care poate fi indepărtată de pe membranele celulozice, denumită astăzi LAL-RM.

Această substanţă diferă de endotoxine prin faptul că:
– nu este pirogenă;
– poate fi hidrolizată de celuloze;
– este antigenică inducînd un răspuns IgG şi IgM;
– poate acţiona drept purtător pentru haptena etilenoxid.

În concluzie, performanţele hemodializei depind în bună măsură de utilizarea unor materiale cît mai biocompatibile şi deci cu efecte minime sau absente. Dacă luăm drept criteriu progresele înregistrate în mai puţin de două decenii de cînd se studiază biocompatibilitatea, sîntem îndreptăţiţi să credem că într-un viitor apropiat vom asigura bolnavilor dializaţi o viaţă apropiată de cea a subiecţilor sănătoşi.

B. ASPECTE IMUNOLOGICE, UNELE COMPLICAŢII ALE TRANSPLANTULUI RENAL ŞI NOI DROGURI IMUNOSUPRESIVE

I. ASPECTE IMUNOLOGICE ÎN TRANSPLANTUL RENAL

Antigenele de histocompatibilitate. Exceptind compatibilitatea obligatorie între primitor şi donator a antigenelor din sistemele ABO, Rh, o importanţă fundamentală privind tolerarea grefei, o au antigenele de histocompatibilitate.

Sistemul imun al primitorului înregistrează tot ceea ce este non self şi iniţiază numeroase reacţii faţă de antigenele donatorului, soldîndu-se cu rejetul grefei.

Structurile self sînt codate de o singură regiune cromozomială numită complexul major de histocompatibilitate (MHC) situat pe braţul scurt al cromozomului 6, la om numit complexul de gene HLA.

Complexul de gene HLA constă dintr-o serie de alele care sînt transmise din generaţie în generaţie.

Există 3 locusuri pentru moleculele din clasa I HLA A, B, C formate dintr-un lanţ uşor, beta-2-microglobulina cu o GM = 14000 d şi un lanţ greu cu o GM = 44000 daltoni.

Aceste molecule se găsesc pe suprafaţa tuturor celulelor nucleate şi servesc la preluarea, transformarea şi recunoaşterea antigenelor străine de către limfocitele citotoxice.

Există 3 seturi distincte de molecule din clasa a II-a a MHC, care conţin un lanţ α cu GM = 34000 d. şi un lanţ β cu GM = 29000 d. Ele se găsesc pe celulele prezentatoare de antigen: monocite, limfocite B, celule accesorii şi celulele endoteliului vascular. Celulele servesc la preluarea, transformarea şi recunoaşterea antigenelor străine de către limfocitele T_{helper}.

Regiunea HLA-D este alcătuită din gene aranjate în molecule DP, DQ şi DR. Fenomenul de răspuns mixt limfocitar (MLR) se corelează cu prezenţa HLA-DR, parţial stimulat de DQ şi mai puţin de DP.

Fiecare individ are 8 antigene HLA-A, B, C şi DR, cîte patru de la fiecare părinte. Aceste seturi cromozomiale sînt numite *haplotip* şi prin transmitere mendeliană 25% din progenitori vor avea ambele haplotipuri, 50% unul şi 25% nu vor avea nici unul.

Pentru supravieţuirea grefei, este mai importantă identitatea HLA-DR decît HLA-A şi HLA-C. Se pare că identitatea HLA-B are un efect intermediar asupra supravieţuirii grefei.

În afara determinării antigenelor HLA şi ţinînd seama de importanţa HLA-DR, o altă modalitate de a verifica compatibilitatea este efectuarea unei culturi mixte de limfocite.

Răspunsul limfocitar scăzut are o importanţă mai mare pentru supravieţuirea grefei decît identitatea HLA-DR. Dezavantajul metodei constă în faptul că rezultatul se obţine după 5–6 zile, iar supravieţuirea unui rinichi de cadavru este de 72 ore.

Antigenele de grup sanguin. Importanţa antigenelor din sistemul ABO este indiscutabilă. Antigenele A şi B sînt localizate pe endoteliul vascular şi imunitatea naturală preexistentă poate conduce la un tip de rejet acut prin vasculonecroză.

Semnificaţie au şi antigenele de tip Lewis, Rh şi sistemul P. Antigenul Lewis poate fi absorbit pe suprafaţa limfocitelor şi produce reacţii limfocitotoxice cu serul primitorului.

Antigenele minore. Orice diferenţă structurală între doi indivizi poate fi antigenică şi termenul minor este aplicat la tot ceea ce nu este codat în regiunea MHC.

Deşi anticorpii serici împotriva diferenţelor minore sînt dificil de pus în evidenţă, celulele T killer împotriva Ag non MHC au fost descoperite la pacienţi, care au primit transfuzii multiple de sînge şi o astfel de presensibilizare pare a juca un anumit rol în rejetul ulterior de grefă.

Mecanismele toleranţei. Lipsa de răspuns sau toleranţă selectivă pentru antigenele MHC ale donatorului, rămîne idealul în transplantul renal.

a. *Toleranţa neonatală.* Acest mecanism se bazează pe ipoteza lui Burnet de selecţie clonală. Maturarea sistemului imun în timpul dezvoltării embriologice se exprimă prin faptul că celulele capabile să recunoască selful sînt eliminate din repertoriul imunologic, aşa încît selful nu va fi recunoscut ca străin.

b. *Imunizarea pasivă sau activă a primitorului împotriva antigenelor donatorului* permite supravieţuirea grefei. Mecanismul probabil presupune o alterare a prezentării antigenului ..istemului imun prin complexare prealabilă a Ig, făcînd antigenul mai puţin recunoscut sau prin introducerea unui sistem superior puternic. În transplantul clinic, imunizarea activă poate fi indusă prin utilizarea transfuziilor de sînge la primitori (pacienţi cu IRC).

c. *Celulele supresor.* Celulele T_8 supresor intervin în controlul activităţii celulelor T helper.

d. *Imunitatea antiidiotip.* De cîţiva ani, se cunoaşte existenţa anticorpilor antiidiotip, unii care inhibă şi alţii care potenţează reacţia de respingere a grefei.

Transplantul renal evoluează variabil:

1. reacţie de respingere cu prezenţa la primitor a unui răspuns imunitar celular (limfocite T) şi umoral (anticorpi citotoxici) îndreptat contra antigenelor de histocompatibilitate ale donatorului.

2. stabilirea unei toleranţe faţă de grefă: răspunsul imunitar precedent este absent sau suprimat.

Răspunsul imun se efectuează diferit la nivelul limfocitelor T şi al limfocitelor B.

– Limfocitele B sintetizează anticorpi sau imunoglobuline. Anticorpii sînt localizaţi pe membrana celulară şi recunosc antigenele. Imunoglobulinele circulante au acţiune efectoare la distanţă (liza unei celule ţintă purtătoare de antigen, cu participarea complementului).

– Limfocitele T dispun de receptori cu structură descoperită în ultimii ani (TRC). Aceşti receptori permit recunoaşterea antigenului care le este prezentat cuplat cu o moleculă HLA clasa II-a printr-o celulă accesorie (pentru limfocitele T, auxiliare). Pentru limfocitele T citotoxice receptorii permit recunoaşterea antigenului cuplat cu o moleculă HLA clasa I-a pe membrana unei celule ţintă. Recunoaşterea este necesară pentru liza celulei ţintă de către L_T citotoxice.

Receptorii limfocitelor T au o porţiune constantă şi o porţiune variabilă care le conferă specificitatea pentru un antigen precis.

Partea variabilă a TRC poartă Ag pe care îl numim idiotip (Id).

Idiotipul poate declanşa producerea de anticorpi antiidiotip, care îl neutralizează. Aceşti anticorpi antiidiotip pot forma un lanţ lung: A_{c1}–A_{c2} antiId al A_{c1}–A_{c3} antiId al A_{c2}–A_{c4} antiId al A_{c3} etc. pînă cînd Id devine neimunogen (teoria reţelei idiotipice a lui Jerne). A_{c2} neutralizează A_{c1}, dar A_{c3} care neutralizează A_{c2} îl potenţează pe A_{c1}.

Existenţa anticorpilor antiidiotip la candidaţii la grefă renală este sugerată de:

a. – Existenţa transfuziilor la bolnavii cu insuficienţă renală cronică. La 30% din subiecţi apar Ac anti HLA clasa I citotoxici capabili să provoace reacţia acută de respingere contra unui rinichi al cărui donator posedă AgHLA, corespunzătoare acestor anticorpi. Pentru a evita acest accident este necesar cross-match clasic negativ al limfocitotoxicităţii şi maximum de identitate HLA între donator şi primitor. La

70% din subiecţi AcHLA clasa I nu au fost detectaţi. În acest caz apare o toleranţă care creşte şansa de succes a transplantului chiar în cazul incompatibilităţii HLA între donator şi primitor.

b. – Rezultatele grefei renale la primitori care au avut Ac contra HLA clasa I-a ale donatorului, dar care nu mai aveau asemenea anticorpi în momentul transplantării sînt bune în proporţie de 50%.

În cazurile nefavorabile, Ac. anti HLA clasa I-a au scăzut la valori nedetectabile prin mijloacele curente, dar nu au fost neutralizaţi total de Ac. antiId de tip Ac_2 sau au fost potenţaţi de Ac_3. Anticorpii anti-Id pot fi detectaţi relativ simplu şi rapid folosind tehnici ELISA sau inhibarea limfocitotoxicităţii.

Anticorpii anti-Id neutralizează Ac anti HLA clasa I-a produşi în insuficienţa renală cronică şi nu neutralizează alţi anticorpi anti-HLA clasa I-a.

Din cele prezentate mai sus se desprind unele consecinţe teoretice şi practice.

Astfel, teoretic, dacă Ac_1 (sau Ac_3) predomină faţă de Ac_2 este necesar un cross-match negativ pentru evitarea respingerii, dacă Ac_2 predomină faţă de Ac_1 şi Ac_3, va exista o toleranţă. Practic, atunci cînd se prezintă un donator pentru care primitorul are un corss-match pozitiv în antecedente, dar negativ în prezent, atitudinea va fi următoarea:

– absenţa Ac. anti Id contraindică grefa;
– prezenţa Ac. anti Id indică efectuarea grefei.

EVALUAREA IMUNOLOGICĂ A RINICHIULUI ÎNAINTE ŞI DUPĂ TRANSPLANTARE

I. Evenimentele imune înainte de transplantare. S-au observat frecvent fenomene de rejet în primele 3 luni după transplantare. S-a luat în discuţie o stare de presensibilizare la antigenele prezente în grefă, cu apariţia ulterioară a unui răspuns secundar slab controlat de terapia convenţională.

1. *Sensibilizarea umorală.* Există posibilitatea apariţiei Ac. anti-HLA clasa I-a înainte de transplantare. Din aceste motive, este necesară analiza reactivităţii serului primitorului cu limfocitele T şi B ale donatorului.

a. Sensibilizarea umorală la antigenele HLA-clasa I-a există cînd serul reacţionează direct cu limfocitele B şi T ale donatorului şi cînd aceasta este pierdută după absorbţia pe plachete. Acest tip de reacţie este asociat cu rejet hiperacut.

b. Cînd serul reacţionează cu limfocitele B şi T ale donatorului, iar reacţia nu este abolită după absorbţia pe plachete, este vorba de prezenţa Ac. antilimfocitotoxici, care nu se asociază cu un risc mare de pierdere a grefei.

c. Serul care reacţionează cu limfocitele B ale donatorului oferă 3 posibilităţi:

α – Serul reacţionează cu limfocitele B la 37° şi 5° şi reactivitatea persistă după absorbţia pe plachete; conţine Ac împotriva antigenelor HLA-clasa II-a. Este asociată cu un risc mic de rejet.

β – Serul reacţionează cu limfocitele B la rece şi reactivitatea persistă după absorbţia pe plachete; conţine IgM anti IgG, similară cu cea din poliartrita reumatoidă. Este asociată cu un risc mic de rejet.

γ – Serul reacţionează cu limfocitele B la 37° şi 5°, dar reactivitatea este pier-

dută după absorbţia plachetară; conţine Ac anti HLA clasa I-a. Se asociază cu risc mare de rejet. S-au descris şi Ac antiendoteliali, găsiţi frecvent în capilarele peritubulare şi glomerulare, prezenţa lor fiind asociată cu rejet accelerat.

2. *Sensibilizarea celulară.* Se pare că există şi celule citotoxice înainte de transplant, dar punerea în evidenţă este mai dificilă din cauza naturii lor în circulaţie.

3. *Rolul transfuziilor de sînge.* Transfuziile de sînge pot fi privite ca un transplant. Transfuziile de la un donator la un primitor pot expune sîngele primitorului la antigenele donatorului cu posibilitatea apariţiei de anticorpi faţă de multiple antigene ale donatorului cu rol important în fenomenele de rejet ulterioare.

4. *Nonresponsivitate nespecifică.* Pacienţii care răspund slab sau deloc la teste de sensibilitate întîrziată cutanată se bucură de o mai bună supravieţuire a grefei.

II. Evenimentele imune după transplantul renal sînt numeroase. În cazul rejetului renal, examenul histologic al grefei a permis evidenţierea următoarelor secvenţe de evenimente:

La cîteva ore după transplantare, apar cîteva limfocite mici în contact cu celulele endoteliale ale capilarelor peritubulare şi venulelor în cortex şi medulara externă a rinichiului.

După 2–3 zile de la transplantare, apar celule mari cu citoplasma bazofilă, abundentă – limfocite activate. În acelaşi timp apar şi cîteva macrofage.

Apar apoi modificări reactive în celulele endoteliale indicînd injuria focală a vaselor de sînge. Prin ruperea capilarelor peritubulare şi venulelor apare o mare cantitate de fluid şi celule în interstiţiu. Prezenţa infiltratului interstiţial determină colabarea glomerulilor cu scăderea fluxului sanguin renal.

Celulele care predomină în interstiţiu sînt celulele citotoxice. Într-o proporţie mai mică, se găsesc limfocite B, macrofage şi un tip de celulă numită K (killer) care mediază citotoxicitatea dependentă de Ac (ADCC). Există şi celule NK (natural killer) fără a se cunoaşte precis rolul lor în rejet.

În rejetul renal, concură mai multe tipuri de celule (Tabelul 5).

Tabelul 5

Celulele implicate în rejetul renal

	Morfologia	Fenotipul	Specificitatea	Rol în rejet
Limfocitele T citotoxice (CTL)	Limfocite	T_4 (CD_4)	clasa II HLA	Probabil
		T_8 (CD_8)	clasa I HLA	Da
Citotoxicitate mediată de AC (ADCC)	Limfocite mari granulare (K). PMN monocite, celule T activate	Fc receptor (CD_{16})	Prin Ig legată de celula ţintă	Probabil
NK	Limfocite mari granulare	Fc receptor (CD_{16})	Celule imature (maligne), timocite, fibroblaşti	Nesigur

Antigenul este reprezentat de moleculele HLA, în special din clasa II-a, care nu sînt recunoscute ca self de sistemul imun al primitorului. Structurile antigenice sînt recunoscute de către receptorul celular T. Acesta este un heterodimer cu GM = 92000 d., compus din două polipeptide α şi β legate prin punţi disulfurice.

Recent au mai fost evidențiate încă 3 lanțuri: epsilon de 20000 d., situat la nivelul membranei, delta de 20000 d., ținta Ac. anti T_3 și gama de 25000 d. Strîns legat de această structură este glicoproteina T_3 = 20000 d., care are rol în activarea celulei T.

Alături de acest receptor există molecula CD_4 caracteristică limfocitelor T helper care recunosc moleculele HLA clasa II-a și CD_8 caracteristică limfocitelor T supresor/citotoxice care recunosc moleculele HLA clasa I-a.

Macrofagele, celulele prezentatoare de Ag. HLA clasa II-a produc IL-1, care stimulează activarea limfocitelor T_H.

Limfocitele, macrofagele produc interleukine (1, 2, 3, 4, 5, 6), IFN γ care produc activarea, diferențierea și proliferarea limfocitelor B în celule producătoare de anticorpi.

Din cele prezentate, rezultă că-n rejetul de grefă concură numeroase celule, și-n deosebi limfocite, substanțe proinflamatorii (limfokine, monokine, prostaglandine, radicali toxici de O_2, enzime lizozomale) care vor angaja un proces inflamator local puternic, coagulare intravasculară diseminată etc.

Rejetul renal este o complicație imunologică relativ frecventă care compromite rezultatele transplantului renal. În raport cu severitatea reacțiilor imunologice, îmbracă diverse aspecte clinice:

1. Rejetul supraacut
2. Rejetul hiperacut întîrziat
3. Rejetul acut accelerat
4. Respingerea celulară acută
5. Rejetul cronic

Respingerea grefei renale reprezintă un răspuns imunologic complex al gazdei în urma expunerii la antigenele de histocompatibilitate incompatibile ale donatorului. Manifestările clinice pot varia de la reducerea ușoară și asimptomatică a funcției renale la insuficiența renală acută oligurică, hipertensiune arterială și CID. Fenomenul de respingere prezintă 3 faze:

a. Recunoașterea de către celulele limfoide ale gazdei a antigenelor străine ale donatorului. Complexul histocompatibilității majore (MHC) localizat la nivelul brațului scurt al cromosomului 6 sau HLA cum se mai numește, este compus din antigenele de clasa I (A, B, C) prezente la nivelul tuturor celulelor nucleate și antigenele de clasa II prezente la nivelul monocitelor, macrofagelor, celulelor B și celulelor T activate. Antigenele din clasa I leagă specific complexul antigen-receptor de limfocitele T, sensibilizîndu-le, iar Ag din clasa II sensibilizează limfocitele T helper. Ele trebuiesc pregătite de către macrofagele donatorului (celulele prezentînd antigenul) înainte de a acționa cu limfocitele gazdei. Din clasa I numai antigenele A și B, iar din clasa II numai antigenele DR sînt implicate în selecția perechilor de donatori-receptori. Dispoziția acestora poate fi studiată cu seruri monospecifice sau cu ajutorul culturilor mixte de limfocite. Pentru întreruperea acestei faze trebuiesc depistați donatorii potriviți cu specificități HLA similare cu ale receptorului, sau prin tratarea grefelor de cadavru cu steroizi și droguri citotoxice pentru a reduce masa de antigen. Ultima metodă nu este aplicabilă grefelor vascularizate de rinichi, cord și ficat.

b. Amplificarea răspunsului imun cu proliferarea și activarea celulelor sensibilizate. În urma sensibilizării celulelor T helper, se eliberează factorul de stimulare al macrofagelor. Acestea eliberează IL-1 care stimulează limfocitele T helper în producerea de peptide active care duc la creșterea limfocitelor B și T și γ interferon

(factorul de activare al macrofagelor), ca şi alţi mediatori cuprinşi în reacţia de hipersensibilizare întîrziată. Proliferarea şi activarea celulelor citotoxice se face prin intermediul IL-2, iar diferenţierea limfocitelor B prin intermediul IL-1.

c. Faza de distrugere a grefei se face prin limfocitele T citotoxice şi macrofage care atacă celulele ţintă ce poartă antigenele de grefă incompatibile MHC. În plus, anticorpii specifici produşi de limfocitele B se fixează pe situsurile antigenice ale celulelor ţintă producînd liză prin complexe imune cu fixare de complement. Noii anticorpi specifici antidonator formaţi, se fixează pe receptorii Fc pentru IgG prezenţi la nivelul celulelor NKT şi activează celulele K imprimîndu-le o funcţie citotoxică. Este fenomenul de citotoxicitate dependent de anticorpi, mediat celular. În consecinţă, grefa îşi pierde funcţia, fiind îndepărtată din organism.

În fiziopatologia reacţiei de respingere a transplantului, apare un proces de endarterită proliferativă cu tumefiere endotelială glomerulară, fragmentări ale membranei bazale şi tromboză celulară intraglomerulară. Se pune în funcţiune sistemul renină-angiotensină, care accentuează ischemia renală. Apar concomitent hemoragii şi edem interstiţial cu migrarea interstiţială a celulelor efectoare activate de antigen (limfocite T şi B, plasmocite, monocite, eozinofile, neutrofile) cu atrofie tubulară. Apare nefromegalie cu cianoză, cu pierderea puterii de concentraţie, retenţie azotată, hiperpotasemie şi acidoză tubulară renală, asociate cu anorexie, febră, oligurie, hiperponderabilitate, insuficienţă cardiacă congestivă şi HTA.

1. **Rejetul supraacut** a fost descris de numeroase echipe de cercetători încă de acum 2–3 decenii (Kissmeyer-Nielson ş.a. 1966; Terasaki-1968; Starzs ş.a. –1968; Williams ş.a. –1968). În general, apare în prezenţa anticorpilor limfocitotoxici preformaţi (Patel şi Terasaki-1969) deci, în sîngele primitorului şi care reacţionează cu antigenele HLA ale limfocitelor T ale donatorului.

Pot fi incriminaţi şi alţi factori: incompatibilitate ABO, aglutinine la rece, infecţii. Rejetul supraacut apare la cîteva minute – ore după transplantare sau chiar în cursul intervenţiei chirurgicale pentru grefare.

Existenţa anticorpilor citotoxici conduce la recunoaşterea faptului că un cross-match pozitiv, în care anticorpii citotoxici de la primitor lizează limfocitele donatorului în prezenţa complementului, este o contraindicaţie absolută pentru transplant (Patel şi Terasaki, 1969). Dacă transplantul este făcut în prezenţa unui cross-match pozitiv, urmarea va fi rejetul supraacut; totuşi, uneori rejetul supraacut nu apare (Heah ş.a. –1969, Patel şi Terasaki – 1969). De asemenea, rejetul supraacut apare în caz de incompatibilitate de grup ABO, dar există şi aici excepţii (Gleason şi Muray – 1967).

Rejetul supraacut poate să apară şi în absenţa testului cross-match pozitiv şi chiar în absenţa demonstrării existenţei anticorpilor limfocitotoxici (Morris ş.a. – 1969). Acest lucru este atribuit unui fals cross-match sau insensibilităţii tehnicilor.

Majoritatea rejeturilor supraacute se datoresc reacţiilor dintre antigenele de histocompatibilitate ale donatorului (sau grupul ABO) şi anticorpi. Antigenele sînt prezente pe endoteliul vascular al grefei.

În reacţia tipică, rinichiul transplantat se colorează în roz imediat după transplant, cînd este vascularizat, dar în scurt timp (după 10 minute), devine închis la culoare şi hipoton, ajungînd la necroză completă după 48 ore. Biopsia la 20 minute după revascularizare arată infiltrat extensiv cu polimorfonucleare, semnul unui adevărat fenomen Arthus. Din acest motiv este indicată biopsia în orice grefă renală, înainte de închiderea abdomenului (Kincaid-Smith ş.a. –1968).

Unul din factorii majori care împiedică utilizarea xenogrefelor este existența anticorpilor citotoxici naturali la om, contra multor specii (McKenzie ş.a. – 1968).

Substratul morfologic al rejetului supraacut îl constituie tromboza anselor capilare glomerulare şi al arteriolelor mici prin depozite de fibrină intravasculară şi trombi plachetari.

Consecința trombozei o constituie infarctarea extinsă a corticalei cu depunerea de IgG şi complement de-a lungul structurilor vasculare glomerulare şi parenchimatoase.

Clinic, apar: anurie, hipertensiune arterială, hiperpotasemie, acidoză metabolică, edem pulmonar acut şi CID.

Scintigrama renală cu ^{99}Tc DTPA (dietilen triamine pentaacetic acid) sau ^{133}I ortoiodohipurat arată lipsa perfuziei. Arteriografia renală marchează procesul de ocluzie vasculară difuză.

Odată pus diagnosticul de rejet supraacut, grefa trebuie extirpată imediat pentru a se preveni reacția-acută de respingere şi apariția CID. Depistarea anticorpilor anti-HLA în serul primitorului cu ajutorul tehnicilor de cross-match, şi evitarea transplantului cînd cross-match-ul cu celule T este pozitiv, la serurile curente, previne respingerea hiperacută.

2. **Rejetul hiperacut întîrziat** apare la aproximativ 12 zile după transplantare şi presupune prezența anticorpilor antiendoteliali.

Histopatologic, se constată necroză fibrinoidă a arteriolelor şi capilarelor glomerulare, agregare plachetară şi hemoragie interstițială.

Clinic, se manifestă prin febră, dureri lombare şi scăderea progresivă a fluxului urinar. Scintigrama cu OIH $I^{123}_{?}$ arată scăderea secreției trasorului.

Tratamentul instituit nu a dat rezultate. S-a obținut o scădere a rejetului hiperacut întîrziat prin folosirea unei cure profilactice de 14 zile cu globulină antilimfocitară începînd cu prima zi după transplantare.

3. **Rejetul acut accelerat** apare la cîteva zile-săptămîni după transplantare, în medie la 30 zile. După o scurtă perioadă de funcție normală a grefei se dezvoltă IRA. Mecanismul imunologic este mediat prin anticorpi nou dezvoltați, bolnavul fiind anterior sensibilizat la antigenele HLA clasa I, reintoarcerea memoriei imunologice producînd anticorpi antigrefă, care acționează în 2 zile-6 săptămîni. Apare mai frecvent la cei cu antigene DRW_{13}.

Microscopic, obliterarea lumenelor vasculare imbracă aspectul de foi de ceapă cu hemoragii interstițiale, edem şi infiltrat cu mononucleare. Atrofia tubulară se însoțeşte de tumefiere şi hipercelularitate glomerulară.

Investigațiile de laborator arată creşterea creatininei sanguine, iar angiograma evidențiază îngustarea lumenului capilarelor glomerulare.

Din păcate, cei mai mulți bolnavi nu răspund la terapia convențională, necesitînd extirparea grefei. Totuşi, tratamentul cu anticorpi monoclonali OKT_3 au un efect favorabil la unii bolnavi.

4. **Respingerea celulară acută** este cea mai frecventă şi este mediată prin mecanisme de apărare celulară, limfoplasmocitare.

Reacția acută apare la 7–10 zile după transplantare. Administrarea de globulină antilimfocitară poate întîrzia reacția cu 2–5 săptămîni. Reacția acută de respingere poate apare la 10–15 ani după transplant şi este asimptomatică.

Modificările histologice constau în: edem endotelial vascular, necroză fibrinoidă, agregare plachetară, tromboza arteriolelor mici, edem şi hemoragii interstițiale.

Există infiltrat celular limfoplasmocitar perivascular, glomerulii prezentînd alterări minime. Infiltratul celular mononuclear nu este un semn al rejetului acut precoce şi este întîlnit mai frecvent după oprirea terapiei imunosupresive pentru cîteva zile.

Rejetul acut poate reprezenta un răspuns imun îndreptat predominent asupra tubilor, producînd necroză tubulară acută. Este posibilă ameliorarea prin regenerarea epiteliului.

Patogenia acestei reacţii este discutabilă.

Bolnavii sînt anorexici, prezintă mialgii, artralgii, cîştig ponderal, oligurie, hipertensiune arterială, ocazional encefalopatie hipertensivă. Există edem unilateral de partea transplantului indus de obstrucţia limfatică determinată de mărirea grefei.

Semnele clasice ale rejetului acut sînt scăderea diurezei, creşterea creatininei serice şi a ureei sanguine. Se asociază febră şi adesea leucocitoză şi creşterea proteinuriei. Grefa creşte în dimensiuni. Poate să apară şi creşterea TA, dar acest semn are o mică importanţă în diagnosticul rejetului deoarece mulţi pacienţi sînt hipertensivi în primele săptămîni după transplant din cauza dozelor mari de steroizi, cu retenţie secundară de sare şi apă.

Scăderea sodiului urinar este privită de mulţi autori ca un semn de rejet, dar nu este constantă; totuşi absenţa scăderii Na în urină nu exclude rejetul.

Multe alte semne – modificări nespecifice au fost descrise: limfocituria (Kauffman ş.a. – 1964), creşterea LDH în sînge şi urină (Prout ş.a. – 1964), creşterea fosfatazei alcaline în urină (McLean – 1965), creşterea lizozimuriei (Shekodeh ş.a. – 1970), creşterea N-acetil-beta-glucozaminidazei urinare (Wellwood ş.a. – 1974) şi prezenţa PDF în urină. Aceste semne sînt inconstante.

Renograma izotopică cu radio-hippuran nu arată modificări specifice rejetului; valoarea ei constă în excluderea trombozei de arteră renală şi a obstrucţiei de ureter ca şi cauze de anurie.

Arteriografia arată o scădere a vaselor corticale în rejetul supraacut, în timp ce în episoade severe de rejet acut există o lărgire a spaţiilor intervasculare, cu aspect de arbore, în corticală, datorită edemului. Cum există un risc de a leza rinichiul prin substanţă de contrast, arteriografia se va face numai cînd informaţiile nu pot fi obţinute pe alte căi (Heideman ş.a. – 1976).

Tratamentul constă în administrarea de corticosteroizi în doze mari, care rămîn mijlocul terapeutic cel mai eficace. În general, dozele sînt crescute pentru 3–7 zile, apoi se reduc la doza de prerespingere. Se utilizează terapia în bolus cu metil-prednisolon (1g. i.v. timp de 2 zile), cu reducerea dozei la jumătate la intervale de 2 zile, cu o doză totală de 3,5 g. pentru 6 zile. Prednisolonul oral se începe în ziua a 7-a cu 60 mg/zi, cu scăderea a 10 mg. la fiecare săptămînă, pînă la doza dinaintea respingerii. Corticosteroizii au o acţiune limfopenizantă, scad descărcarea de interleukină 1 din macrofage, în absenţa căreia, celulele T helper nu pot produce IL-2, celulele nemaifiind activate. În plus, reduc permeabilitatea vasculară şi stabilizează membranele lizozomale, cu acţiune antiinflamatorie, scăzînd rapid reacţia de respingere a grefelor.

La pacienţii cu hemoragii gastro-intestinale se poate încerca iradierea grefei pentru că au contraindicată administrarea de corticoizi. Totalul dozelor nu trebuie să depăşească 1500 r pentru a nu se produce nefropatie de iradiere (de obicei se administrează 150 r/zi timp de 3 zile alternativ).

Dacă tratamentul cu prednison nu dă rezultate, se utilizează ALG sau OKT_3. ALG se administrează printr-o venă centrală după diluţie în 250 ml. sol. fiziologică. Se face infuzie lentă cu 60 ml./oră timp de 4 ore. Dozele sînt de 15 mg./kg. corp/zi

pentru 14 zile consecutive. Anticorpii se leagă de limfocitele circulante (T şi B) care sînt lizate şi fagocitate de celulele SRH hepatic. ALG inhibă răspunsul imun celular, neavînd o acţiune generală imunosupresivă precum corticoizii.

Serul ortoclonal OKT_3 se administrează i.v. într-o singură injecţie în doză de 5 mg/zi timp de 10–14 zile. OKT_3 se leagă de antigenul T_3 prezent pe suprafaţa limfocitelor T mature (atît helper cît şi citotoxice), făcîndu-le lizabile de către macrofage, în urma acestei imunomodulări. Eliberarea mediatorilor inflamaţiei după distrugerea multor limfocite, pot duce la edem pulmonar acut. Se utilizează în acest scop hemodializa pentru re..cerea volumului intravascular în exces, înaintea administrării de OKT_3. Dozele de ciclosporină, azatioprină, steroizi vor fi reduse înaintea administrării OTK_3, prevenind riscul infecţiilor. În viitor se va utiliza o imunosupresie mai selectivă care va bloca celulele activate de antigen cu acţiune citolitică (blocanţi ai receptorilor limfocitari IL-2).

5. **Rejetul cronic** apare după 3 luni de la transplantare. Intră în joc mecanisme imunologice tardive, hipertensiunea arterială sau hiperfiltrarea prin nefronii grefei. Se discută deasemeni rolul hiperlipemiei, radicalilor oxidanţi, coagulării intravasculare, depunerii interstiţiale de oxalaţi, uraţi, calciu, fosfat, precum şi al proliferării mezangiale privind apariţia rejetului cronic.

Microscopic există două tipuri de leziuni:

a. vasculare, cu obliterări ale lumenului vascular prin îngroşarea difuză a pereţilor vasculari cu modificări glomerulare şi tubulare dar cu modificări interstiţiale minime;

b. glomerulare, cu modificări lobulare la microscopia optică (glomerulopatia de transplant), cu abs..ţa Ig şi complementului din glomeruli, cu nivele serice normale de complement.

Apar limfocite mici şi plasmocite în interstiţiu, fibroză interstiţială şi glomeruloscleroză.

Clinic, rejetul cronic se manifestă prin triada clasică: hipertensiune arterială, proteinurie (uneori de tip nefrotic) şi scăderea progresivă a funcţiei renale. Semnele generale sînt de obicei absente. Investigaţiile de laborator arată prezenţa insuficienţei renale şi permit excluderea altor cauze de deteriorare a grefei.

Tratamentul respingerii cronice este simptomatic (controlul HTA, dietă hipoproteică, corectarea acidozei, hemodializa pentru simptomatologia uremiei). Cînd clearance-ul la creatinină se apropie de 15 ml/min., se trece din nou la programul de hemodializă iterativă, bolnavul fiind trecut pe lista de aşteptare pentru un nou transplant. Dacă se adaugă şi o reacţie de respingere acută, terapia în bolus cu metilprednisolon este indic..ă. Un nou drog, ticlopidina, un analog al PGI_2, poate stabiliza funcţia renală la bolnavii cu respingere cronică, dar el este încă în studiu.

Diagnosticul diferenţial al rejetului are o mare importanţă în practica medicală înaintea instituirii oricărui tratament (tabelul 6).

II Unele complicaţii ale transplantului renal. Complicaţiile transplantului renal sînt numeroase: imunologice şi neimunologice, complicaţii care ţin de tehnica operatorie etc. În cele ce urmează, ne vom rezuma doar la eritrocitoza posttransplant renal, sarcomul Kapoşi şi la unele anomalii lipidice la pacienţii cu transplant renal.

1. **Eritrocitoza post transplant renal.** Eritrocitoza post transplant renal are o incidenţă de 10–21% şi este pusă pe seama:

Tabelul 6

Diagnosticul diferențial al rejetului

Prerenal	Cauze cardiace, hipotensiune arterială, diuretice, hiperglicemie
Postrenal Obstrucție	Toate cauzele de obstrucție intrinsecă și extrinsecă și mai ales fibroza periureterală idiopatică care apare la mulți ani după transplantare
Extravazare	Apare în special la nivelul anastomozei uretero-pielice
Vase renale	Tromboză sau stază de arteră renală
Arteră Venă	Mai rar tromboză de venă renală. Apare în special la cei cu tromboflebită, depletisați de volum, cu aport OKT_3 și ciclosporină
Parenchimul renal Rejet Nefrotoxicitate CyA Boală renală recurentă Boală renală de novo	vezi textul Nefrotoxicitate dată de alte medicamente
Diferite	Erori de laborator, medicamente care interferă cu creatinina, creșterea masei musculare, întreruperea imunosupresiei

– rejetului cronic;
– stenozei de arteră renală;
– hiperproducției de eritropoietină de către rinichiul transplantat;
– terapiei cu diuretice;
– medicației imunosupresive;
– reapariției hiperparatiroidismului cu fibroză medulară asociată;
– hipertensiunii arteriale posttransplant;
– fumatului.

Unii autori au găsit o concentrație scăzută de eritropoietină și au sugerat că eritrocitoza este un răspuns autonom, independent de eritropoietină.

Pentru faptul că eritrocitoza apare în special la bărbați (72–82% din cazuri) s-a incriminat testosteronul care ar stimula secreția crescută de eritropoietină. Din păcate, cercetările efectuate au demonstrat valori normale ale testosteronului și nu s-a putut demonstra nici o relație semnificativă între eritropoietină și testosteron la bărbați.

Printre factorii „demografici" de risc, doar fumatul s-a dovedit a fi important.

2. **Complicațiile tumorale maligne.** Riscul de apariție a cancerului la bolnavii transplantați este de aproximativ 5 ori mai mare decît la populația normală. Acest risc crește cu vîrsta în momentul transplantării și cu durata de supraviețuire a pacientului. Pacienții în vîrstă de peste 40 ani cu polichistoză renală au un risc de 3, 8 ori mai mare decît bolnavii transplantați pentru alte boli. Supraviețuirea pe termen lung nu pare însă influențată statistic semnificativ de apariția cancerului.

Tipurile de neoplazii „de novo" cele mai frecvente sînt:
– sindroame limfoproliferative;
– sarcom Kapoși cu localizare cutanată unică sau multiplă;
– epiteliom spino-celular.

Ele reprezintă 65,2% din totalul tumorilor de novo.

Se pare că tratamentul imunodepresiv GAL + ciclosporina A a crescut frecvența la 10,8% față de alte protocoale la care frecvența medie este de 6,2%. Oricum, imunosupresia cu cortizon în blous + GAL + OKT3 ± plasmafereza joacă un rol sigur în creșterea frecvenței tumorilor posttransplant.

Aproximativ 73% din acești pacienți fac infecții virale diferite; cel mai frecvent este cu citomegalvirus care se grefează pe sindroame limfoproliferative și epitelioame spino-celulare. Virusul Epstein-Barr se grefează mai ales la pacienții cu sarcom Kapoși.

După aproximativ 1,5 ani de la descoperirea tumorilor, 1,42% dintre pacienți exitează.

Una din neoplaziile frecvente după transplantare renală, o reprezintă sarcomul Kapoși (4% din tumorile observate).

Sarcomul Kapoși a fost descris în 1872 avînd o origine multicentrică și patogenie incomplet cunoscută. În forma sa clasică, proliferarea tumorală atinge în principal pielea, ganglionii limfatici și tubul digestiv. În afara acesteia, există însă numeroase forme ale bolii: sarcomul Kapoși endemic african, sarcomul din imunodeficiențele iatrogene și forma epidemică din SIDA.

Epidemiologic, sarcomul Kapoși apare la 15–22 luni după transplant, mai devreme decît alte neoplazii, fiind mai frecvent la sexul masculin și-n special la evreii din Europa și negrii africani. În forma sa clasică apare predominent între 60–70 ani.

Patogenia sarcomului Kaposi post transplant nu diferă în general față de cea a neoplaziilor „de novo" care apar în asemenea condiții. Au fost incriminați numeroși factori:

– imunosupresia indusă terapeutic (legată direct de severitatea imunodepresiei).
– efectul oncogen direct al drogurilor imunosupresoare.
– oncogenele virale. Din virusuri, se acordă importanță virusurilor Epstein-Barr, virusurilor hepatitice etc.

Cyclosoprina A pare să crească incidența sarcomului Kaposi după transplant; apariția sa mai devreme decît la cei netratați (12–13 luni) într-un stadiu mai avansat (III–IV), antrenează mai des întoarcerea în dializă sau moartea, comparativ cu tratamentul convențional.

Din cele de mai sus rezultă că patogenia rămîne necunoscută.

Diagnosticul sarcomului Kaposi necesită examen clinic sistematic al pacienților transplantați și mai ales al tegumentelor și mucoaselor.

Astfel, frecvent se întîlnesc placarde, papule, noduli cheratozici, tumori ulcerate cutaneo-mucoase, care au comun o culoare roșie închis, angiomatoasă, care nu dispare la vitropresiune. În asemenea cazuri, se impune examen histologic cutaneomucos, care arată proliferarea celulelor fuziforme și vasculare cu reacția Perls pozitivă.

Alteori, atingerile viscerale sînt inaugurale: tub digestiv, ganaglioni, pulmoni, ficat, splină. Ele se însoțesc de leziuni cutaneo-mucoase.

În toate aceste cazuri, în afara examenului bioptic cutaneo-mucos, sînt necesare:
– radiografie toracică;
– bronhoscopie cu bronhobiopsie;
– fibroscopie eso-gastro-duodenală cu biopsie din zonele patologice;
– coloonscopie cînd este cazul;

– tomografie computerizată.

În afara acestor investigații, sînt obligatorii:

– hemograma completă;
– testele funcționale hepatice;
– explorarea funcțională renală;
– investigarea hemostazei;
– uricemie;
– markerii antigenici și serologici pentru virusurile: hepatitic A, B, C, citomegalic, Epstein-Barr, herpes, HIV;
– fenotiparea HLA.

Stadiile evolutive. În 1988, Khader a clasificat sarcomul Kaposi în 4 stadii, care permit orientarea terapeutică și prognosticul.

Stadiul I – atingere cutanată izolată, limitată la un singur membru;

Stadiul II – atingere cutanată difuză la mai multe membre și/sau trunchi;

Stadiul III – una sau mai multe atingeri viscerale asociate cu o atingere cutanată;

Stadiul IV – existența unei infecții grave sau a unei alte proliferări maligne sau hemopatii, asociate la unul din stadiile precedente.

Prognosticul. În prezent, prognosticul pare să depindă de extensia leziunilor în momentul diagnosticului.

Conform concepției lui Penn, în stadiile I și II se obțin remisiuni în 52% din cazuri, iar mortalitatea este de 11%, în timp ce în stadiile III și IV, remisiunile se reduc la 18%, iar mortalitatea crește la 78% din cazuri.

Mortalitatea este mai mare la transplantații cardiaci și hepatici decît la transplantații renali (în cazul transplantului hepatic și cardiac, imunosupresia este mult mai mare decît la cel renal).

Tratamentul. Nu există actualmente o strategie de elecție. Există însă mai multe posibilități terapeutice:

1. Diminuarea sau oprirea imunosupresiei. În stadiile I și II se reduce imunosupresia, în timp ce în stadiile III și IV se suprimă aceasta. Dacă ameliorarea este incompletă se adaugă chimioterapia.

2. Laserul este util în leziunile bucofaringiene și oculare.

3. Radioterapia în leziuni cutanate, cu prudență pentru că ea crește riscul carcinogen; este preferabilă chimioterapia locală intralezională cu vincristină.

4. Tratamentul chirurgical este rar folosit.

5. Chimioterapia generală poate fi încercată, dar fără rezultate foarte bune.

Interferonul α_2A – foarte utilizat în sarcomul Kaposi din SIDA pare contraindicat la transplantați, deoarece există riscul rejetului prin creșterea expresiei moleculelor HLA- clasa a II-a.

3. Anomaliile lipidice la pacienții cu transplant renal.

La pacienții cu transplant renal, s-au găsit nivele crescute ale lipoproteinei (a), LDL, TG și colesterolului plasmatic determinate probabil de disfuncția grefei, obezitate, medicamente și mai ales de Cyclosporina A.

Lipoproteina (a) = Lp (a) este o lipoproteină plasmatică cu diametrul de 250 μ, asemănătoare LDL, dar cu densitate mare. Inițial, a fost descrisă de Berg în 1963. Este sintetizată la nivelul ficatului, fără a se cunoaște precis sediul și este metabo-

lizată în rinichi. La subiecţii normali, diferenţe în concentraţia plasmatică a Lp (a) sînt corelate mai de grabă cu sinteza decît cu catabolismul.

Proteinuria este asociată cu o creştere nespecifică a sintezei hepatice a variatelor apoproteine şi este posibil ca acest mecanism să contribuie la creşterea Lp (a).

Metabolismul şi factorii care conduc la creşterea Lp (a) sînt necunoscuţi. Ulterman şi colab. au estimat că factorii genetici sînt responsabili pentru 40% din variaţiile concentraţiei Lp (a).

Prezenţa acestei lipoproteine constituie un factor de risc aterogen şi trombogen la pacienţii renali prin inhibarea fibrinolizei, avînd drept consecinţă apariţia precoce a bolii coronariene şi a trombozelor vaselor mari.

Kostner şi colab. au estimat riscul relativ al infarctului miocardic de 1,75 la pacienţii cu concentraţii ale Lp (a) mai mari de 30 mg/dl. Riscul relativ al infarctului miocardic la pacienţii cu nivele crescute ale LDL-colesterolului alături de Lp (a) este crescut de 5 ori. Rolul exact al Lp (a) în promovarea arteriosclerozei este necunoscut. In vitro, s-a demonstrat că Lp (a) competiţionează cu plasminogenul pentru acelaşi sediu de legare, inhibînd fibrinoliza.

Produşii de degradare oxidativă ai Lp (a) au efecte negative asupra structurilor renale:

– efect direct asupra celulelor mezangiale;

– activează sistemul coagulării prin depunerea de fibrină la nivel glomerular;

– inhibă fibrinoliza la nivelul rinichiului ducînd astfel la acumularea depozitelor de fibrină la acest nivel.

Multiple date sugerează că cyclosporina poate creşte Lp (a) plasmatică. Legarea cyclosporinei de LDL şi posibil de Lp (a) poate conduce la alterarea clearance-ului acestor lipoproteine. De asemenea, cyclosporina poate interfera cu metabolismul Lp (a) printr-un mecanism hepatic sau efect nefrotoxic.

Este posibil ca şi rinichiul să aibă un rol reglator în metabolismul Lp (a); scăderea funcţiei renale interferă cu catabolismul şi clearance-ul normal al Lp (a).

Transplantul renal ar trebui să corecteze aceste anomalii. Într-adevăr, Lp (a) este mai mică la pacienţii transplantaţi, comparativ cu cei dializaţi cronic (2,5 ori mai mare) sau cei cu dializă peritoneală continuă (4,1 ori mai mare).

Nu s-au putut face corelaţii însă între funcţia renală exprimată prin creatinina plasmatică şi concentraţia Lp (a) la pacienţii transplantaţi. Astfel, anomaliile lipidice apar frecvent după transplantul renal şi pot fi potenţate de cyclosporină. Deşi semnificaţia lor în dezvoltarea bolii vasclare este neclară, totuşi acestea însoţite de alţi factori de risc pot fi implicate în morbiditatea şi mortalitatea cardio-vasculară.

III. Nefrotoxicitatea anticorpilor monoclonali OKT$_3$ (AcMoOKT$_3$). Utilizarea Ac.Mo.OKT$_3$ în transplantarea renală se însoţeşte de o nefrotoxicitate acută tranzitorie. Doza utilizată este de 5–10 mg/zi.

Înainte de a-şi exercita efectul imunosupresor, Ac.Mo.OKT$_3$ induc activarea tranzitorie a limfocitelor T cu eliberarea diverselor citokine: IL-2, interferon gamma şi factorul de necroză tumorală (TNF). În consecinţă, la aproximativ 1–2 ore după injectare apar efecte secundare: febră, frisoane, cefalee, tulburări gastro-intestinale, mialgii şi hipotensiune arterială. Excepţional, pot să apară convulsii, edem pulmonar acut şi meningită aseptică. Primele injecţii de Ac.MoOKT$_3$ diminuă tranzitoriu funcţiile grefonului.

Cu toate că Ac.Mo.OKT_3 sînt utili în tratamentul episoadelor de rejet rezistente la doze mari de corticoizi, permițînd astfel reducerea frecvenței rejetului precoce și supraviețuire pe termen lung a grefoanelor, utilizarea lor este limitată de efectul nefrotoxic. Acesta îmbracă aspecte variabile: se poate manifesta ca o toxicitate tubulară tranzitorie exprimată prin prezența în număr mare de celule tubulare în sedimentul urinar și o creștere a creatininei serice în primele 3 zile de tratament; alteori, aspectul este de necroză tubulară acută, într-o proporție mai mare decît în cazul cyclosporinei A, obligînd instituirea hemodializei imediat postoperator.

Leziunile renale sînt la nivelul marginii în perie a epiteliului tubular, predominent la joncțiunea cortico-medulară, ducînd la creșterea ureei sanguine și la creșterea excreției urinare de endopeptidază (enzimă specifică epiteliului tubular).

Folosirea unor doze mari de metilprednisolon înaintea injectării Ac.Mo.OKT_3 atenuează toxicitatea lor (de la 67% la 33%). A fost diminuată eliberarea de interferon gamma și TNF, deși efectele secundare s-au menținut.

Dacă se injectează metilprednisolon în doză de 50 mg/kgc cu 3 ore înaintea administrării Ac.Mo.OKT_3 se previn complet leziunile histologice renale, se reduce semnificativ nivelul ureei și endopeptidazei și este inhibată eliberarea Il-2, Il-6 și TNF.

IV. Noi droguri imunosupresive. Introducerea ciclosporinei și anticorpilor monoclonali a însemnat un pas terapeutic gigant în transplantul renal. Recent, noi droguri imunosupresive apar la orizont, intrînd treptat în practică:

– **FK-506:** este un antibiotic din familia macrolidelor izolat dintr-o ciupercă de pe sol. Este lipofil, are o acțiune imunosupresivă cu o semiviață la om de 8,7 ore și un peak la 1–4 ore. Se concentrează de 8 ori mai mult în plămîni față de sînge, cu metabolizare în ficat și excreție în bilă și urină, dintre care 1% nemodificat. Efectul imunosupresor se manifestă prin inhibiția transducției în limfocitele T, oprind producția de interleukină 2, 3, 4, γ interferon și a factorului stimulant al coloniilor de granulocite și macrofage. Este mai potent de 10–100 de ori față de ciclosporină. Previne respingerea grefelor de cord și rinichi, dezvoltînd toleranța la antigeni. Este eficace asociat cu doze mici de corticoizi, permițînd supraviețuirea transplantelor la 79% dintre bolnavii urmăriți mai puțin de 1 an și la 60% dintre bolnavii cu transplant de cord. Efectele adverse cuprind: nefrotoxicitate, neurotoxicitate, dezvoltarea bolilor limfoproliferative, alături de manifestările gastro-intestinale, infecții și diabet zaharat.

– **Mizoribine (bredinin)** este un antibiotic imidasol nucleotidic. Inhibă sinteza ARN și ADN în calea biosintezei purinelor, afectînd răspunsul imun imediat umoral și celular. Mecanismul imunodepresor este similar cu acel al azathioprinei, fără a avea hepatotoxicitatea și efectul de supresie medulară al acesteia. Acționează sinergic cu doze mici de ciclosporină și prednisolon. Se elimină prin rinichi și este enterotoxic.

– **RS-61443:** este esterul etilic al acidului mycofenolic, un antibiotic fungic. Este un potent inhibitor al enzimelor biosintezei purinelor. Previne proliferarea limfocitelor T și B și formarea anticorpilor, avînd un efect sinergic cu ciclosporina. Administrat împreună cu globulina antilimfocitară, prednison și ciclosporină la 48 bolnavi transplantați renal, urmăriți timp de 9 luni, a permis conservarea grefelor, cu excepția unui singur caz de respingere prin tromboză venoasă. Efectele secundare nu sînt nefrotoxice, ci enterotoxice.

– Rapamycina: este un antibiotic din clasa macrolidelor, derivat dintr-o ciupercă de pe sol, înrudită structural cu FK-506. Este liposolubil, nu influențează producerea de IL-2, dar este un inhibitor potent al răspunsului limfocitar la citokine și un inhibitor al proliferării și diferențierii celulelor T. Este sinergică cu ciclosporina și antagonică cu FK-506. Scade acțiunea gama-interferonului și a IL-4. Nu influențează producerea de IgG, IgM și nici receptorii IL-2. Experimental, este de 50 de ori mai potentă față de cyclosporină și de 3 ori mai potentă decît FK-506. De asemeni, experimental induce necroză miocardică focală, hiperglicemie, involuție timică și practic, este lipsită de efecte adverse hepato-renale. Rapamycina nu a fost administrată la om.

– 15-Deoxyspergualina: este un antibiotic antitumoral extras dintr-un bacil din sol. Studiile „in vitro" arată inhibiția funcției macrofagelor, scăderea proliferării limfocitelor T citotoxice cu inhibiția producerii anticorpilor. Are acțiune sinergică cu FK-506 și cyclosporina, prevenind respingerea grefelor de cord, ficat, rinichi, pulmon și piele. Este eficace în combinație cu plasmafereza și imunoadsorbția la primitorii de grefă renală incompatibili ABO și la cei cu titruri mari de anticorpi. Previne respingerea grefei renale în 80–90% din cazuri, fiind eficace în asociere mai ales cu metilprednisolonul. Efectul secundar imputat este depresia medulară și tulburări gastro-intestinale.

– SKF-105685: este un azaspiran cu proprietăți imunosupresoare. Este eficace în monoterapie, prelungind supraviețuirea grefelor cardiace, are efect sinergic cu ciclosporina, efectul constînd din inducerea supresorilor celulari nespecifici, similar cu iradierea limfoidă totală; celulele pierd markerii de suprafață caracteristici celulelor T, B, macrofagelor sau celulelor NK.

– Misoprostolul (analog al prostaglandinei E_1) are efecte imunosupresive inhibînd proliferarea în culturi mixte de limfocite. Administrat în doze de 200µg × 4/zi, ameliorează funcția renală și reduce incidența respingerii acute a grefei renale la pacienții tratați cu cyclosporina A și prednison.

Aceste droguri vor intra în practica clinică în anii următori, probabil în următoarele condiții:

1. RS-61443 va înlocui azathioprina în terapie imunosupresivă post transplant și va elimina folosirea largă a mizoribinei.
2. FK-506 va juca un rol major în transplantarea hepatică și probabil în cea cardiacă.
3. Sinergismul rapamycinei și 15-deoxispergualinei cu cyclosporina A poate să determine folosirea unuia sau amîndorura cu doze foarte mici de cyclosporină, reducînd astfel nefrotoxicitatea de mai tîrziu.
4. Introducerea rapamycinei, 15-deoxispergualinei și a KF-506 va conduce la reducerea dozelor sau chiar eliminarea corticosteroizilor din terapia imunosupresivă a transplantelor.
5. SKF-105685 are un efect nou asupra sistemului imun; cu toate acestea, este nevoie de noi studii în viitor.

GASTROENTEROLOGIE

ACTUALITĂŢI ÎN PATOGENEZA ŞI TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRIC ŞI DUODENAL

Prof. dr. O. PASCU
Şef lucrări dr. V. ANDREICA
Clinica III Medicală, UMF Cluj-Napoca

PATOGENEZA ULCERULUI GASTRIC ŞI DUODENAL

Boala ulceroasă reuneşte un complex heterogen de suferinţe eso-gastro-duodenale, dar care au ca numitor comun leziunea finală – ulcerul. Etiopatogeneza este numai în parte cunoscută. În limba engleză denumirea este de „peptic ulcer”, ceea ce nu înseamnă că patogeneza se reduce la acţiunea clorhidropeptică, ştiut fiind faptul că numai 50% din ulcerele duodenale au hipersecreţie acidă, iar majoritatea ulcerelor gastrice au hipo sau normoclorhidrie. Este de subliniat şi faptul că dintre bolnavii cu hiperpepsinogenemie, numai 40% dezvoltă ulcer. Aceste constatări indică existenţa şi a altor factori necesari exprimării ulcerului. Entităţile incluse în boala ulceroasă diferă prin:

a) localizare (esofag, stomac, pilor, duoden);
b) număr (unic, dublu, multiplu);
c) evoluţie (acut, cronic);
d) mecanisme patogenetice (domină factorii de agresiune, alterarea mecanismelor de apărare locală);
e) condiţii de apariţie (stomac anatomic normal, stomac rezecat – ulcer post-operator);
f) tendinţa de asociere cu alte stări patologice.

Cu toate progresele din ultimii ani, ulcerul rămîne „o boală misterioasă”, a cărei evoluţie naturală se caracterizează prin episoade de recurenţă, vindecare spontană, complicaţii, fără ca în toate situaţiile să putem identifica factorii patogenici determinanţi.

Patogeneza bolii ulceroase este multifactorială. În mod convenţional, factorii patogenetici se împart în două grupe: factori de agresiune şi factori de apărare (sau de rezistenţă). După modul cum se grupează sau predomină o categorie sau alta dintre aceşti factori, diferitele localizări ale bolii ulceroase se deosebesc între ele.

Aceasta ne şi impune în practica terapeutică o intervenţie diferenţiată. La diagnosticul final trebuie specificată localizarea: ulcer gastric, cu precizarea locului (antral, prepiloric, al micii curburi verticale, subcardial, al marii curburi, al feţelor); ulcer duodenal (bulbar, postbulbar); ulcer acut, ulcer postoperator. Dintre ulcerele gastrice, ulcerul prepiloric are o asemănare patogenetică mai apropiată de ulcerele duodenale decît de cele gastrice.

MECANISME PATOGENETICE

Dezvoltarea leziunii ulceroase (gastrice sau duodenale) presupune alterarea balanţei dintre factorii de agresiune şi de apărare. Clasic se ştie că în ulcerul duodenal domină agresiunea clorhidropeptică, iar în ulcerul gastric sînt alterate mijloacele locale de apărare. Progresele din ultimii 10–20 de ani privind ulcerogeneza schimbă puţin interpretarea iniţială, în sensul că şi ulcerul gastric poate fi rezultatul „unor agresiuni", dar altele decît cea clorhidropeptică.

Astăzi se cunosc factorii ce pot fi „cîntăriţi" pe cele două talere ale balanţei: agresiune, apărare.

Factori de agresiune	*Factori de apărare*
Acidul clorhidric	Mucusul gastric şi duodenal
Pepsina	Bicarbonatul
Refluxul duodeno-gastric	Prostaglandinele
Helicobacter pylori	Celulele epiteliale de suprafaţă
Fumatul	Microcirculaţia sanguină
Alcoolul	Fosfolipidele (surfactanţi)
Antiinflamatoarele	
Tulburările de motilitate gastrică.	

Cînd punctul de sprijin al balanţei este factorul genetic, orice schimbare (chiar nesemnificativă la prima vedere) în ponderea unora din factorii de mai sus, va duce la un dezechilibru ce poate avea ca finalitate, leziunea ulceroasă.

I. FACTORII DE AGRESIUNE

A. FACTORUL DE AGRESIUNE CLORHIDROPEPTICĂ

1. Acidul clorhidric. În anul 1784, fiziologul italian Lazzaro Spallanzani, prin experimente făcute pe sine, arată că alimentele ajunse în stomac sînt supuse acţiunii unui „solvent" pe care l-a numit suc gastric. Mai tîrziu, francezul René Réaumur demonstrează că sucul gastric este acid, lucru confirmat în 1824 de fiziologul englez

William Prout. Fiziologul cehoslovac Johannes Purkinje descrie pentru prima dată **celulele parietale**, ca structuri distinctive în glandele gastrice. Histologul italian Camillo Golgi (1843–1926) demonstrează modificări importante ale celulelor parietale sub influenţa unor stimuli. El precizează sursa acidului clorhidric – celulele parietale.

În 1910, Schwartz enunţă dictonul „No acid no ulcer", care a direcţionat chiar pînă în zilele noastre cercetările privind descoperirea a noi mijloace terapeutice. Începînd cu antiacidele şi continuînd cu antisecretoarele moderne (omeprazol) s-a urmărit neutralizarea sau inhibarea secreţiei de acid clorhidric. În ulcerul duodenal există o hiperproducţie de HCl la majoritatea pacienţilor, dar hipersecreţia propriu-zisă interesează numai 20–50% din pacienţi (1). Excesul de HCl apare mai des la pacienţii cu antecedente heredo-colaterale de ulcer şi la care ulcerul a devenit manifest înaintea vîrstei de 30 de ani. Există argumente privind mecanismul hipersecreţiei de HCl. Se discută (şi există cercetări concludente în acest sens) creşterea masei celulelor parietale şi a tonusului vagal. La persoanele sănătoase, masa celulelor parietale este în medie de $1{,}09 \times 10^9$ la bărbaţi şi $0{,}89 \times 10^9$ la femei. În ulcerul duodenal creşte la $2{,}2 \times 10^9$ (bărbaţi) şi $1{,}5 \times 10^9$ (femei). În ulcerul gastric scade sub $0{,}8 \times 10^9$.

Prin cele două mecanisme s-ar putea explica creşterea secreţiei bazale şi stimulate (histamină, pentagastrină, alimente) a HCl la o parte din bolnavii cu ulcer duodenal. Inhibarea cu ajutorul anticolinergicelor a secreţiei bazale şi stimulate de HCl, reprezintă un important argument pentru implicarea vagului în secreţia acidă. Hipersecreţia bazală de HCl datorată tonusului vagal, a fost demonstrată ca factor patogenetic în ulcerul duodenal doar la 27% din bolnavi (3). Secreţia acidă indusă de stimulii cefalici (miros, gust, hipoglicemie, gîndul la alimente) este crescută numai la 55% din bolnavii cu ulcer duodenal. Aceşti stimuli mediază secreţia de HCl direct prin mecanism vagal, şi numai într-un mic procent indirect, prin eliberarea de gastrină. Masa celulelor parietale şi secreţia acidă maximală par a fi influenţate şi de factorii etnici. Ambele componente sînt scăzute la pacienţii asiatici faţă de cei europeni (4).

Alimentele stimulează secreţia de HCl prin intermediul vagului şi, de asemenea, prin eliberarea de gastrină şi histamină datorită distensiei gastrice. Hipersecreţia de HCl după stimulul alimentar a fost evidenţiată la 52% din bolnavii cu ulcer duodenal (5).

Secreţia nocturnă de HCl este crescută peste valorile normale la 50% din bolnavii cu ulcer duodenal. Într-un studiu recent, s-a demonstrat prin titrare intragastrică timp de 24 de ore, că secreţia de HCl este în timpul nopţii de 2,5 ori mai mare în ulcerul duodenal faţă de persoanele sănătoase (2). Există cercetări ce susţin că secreţia de HCl este continuă, chiar şi în cursul nopţii. Din experienţa Clinicii Medicale III Cluj, rezultă că la persoanele sănătoase există noaptea un repaus secretor de cîteva ore, iar în ulcerul duodenal secreţia de HCl este continuă – stare dissecretorie. Secreţia continuă şi crescută de HCl netamponat de alimente în cursul nopţii conduce la expunerea duodenului la un *p*H acid (2 a).

Secreţia acidă din timpul zilei este de 1,7 ori mai mare la bolnavii cu ulcer duodenal decît la persoanele sănătoase (2). La pacienţii cu ulcer duodenal în timp de 24 ore se secretă 408 ± 61 mmol HCl comparativ cu 208 ± 18 mmol la persoanele de control (6).

Gastrina, hormon cu acțiune trofică asupra mucoasei gastrice, se găsește în concentrație serică crescută la 52% din bolnavii cu ulcer duodenal (5). Doza de pentagastrină pentru a stimula secreția de HCl este semnificativ mai scăzută la bolnavii cu ulcer duodenal față de sănătoși. Aceasta denotă o sensibilitate crescută a celulei parietale a ulceroșilor la stimulii exogeni.

Histamina din mucoasa gastrică stimulează secreția de HCl. Mucoasa gastrică a pacienților cu ulcer duodenal stochează cu 30% mai puțină histamină decît persoanele sănătoase (7). Există o corelație negativă între secreția maximală de HCl și conținutul gastric în histamină. După vagotomie crește conținutul mucoasei gastrice în histamină (7). Aceste date demonstrează că în ulcerul duodenal există o eliberare crescută de histamină din mucoasă, mediată vagal (7). Prin această anomalie se realizează o secreție crescută de HCl în ulcerul duodenal.

Cercetările din ultimii ani, prin studii pe culturi de celule, au descifrat structura și funcțiile celulei parietale. S-a observat că celula parietală conține receptori specifici pentru factori paracrini, endocrini și neurali (fig. nr. 1) și care sînt implicați în reglarea secreției de HCl. Pînă în prezent s-au identficat receptori pentru: histamină (receptori H_2), gastrină, acetilcolină (receptori M_1, M_2), prostaglandine, somatostatin, receptori beta etc. S-a observat o creștere a sensibilității celulei parietale (provenite de la bolnavii cu ulcer duodenal) la histamină. Acest rezultat aduce în discuție două aspecte: a) o anomalie a numărului de receptori histaminici pe celula parietală; b) creșterea secreției de HCl prin alt mecanism (necunoscut?). Ultimul aspect ar putea explica rezistența unor ulcere la tratamentul cu antagoniștii receptorilor H_2.

Anomaliile secreției de HCl în ulcerul duodenal pot fi sintetizate astfel (6):

a) Creșterea masei celulelor parietale;
b) Creșterea secreției bazale de HCl, expresia tonusului vagal;
c) Creșterea secreției de HCl după stimularea maximă cu pentagastrină;
d) Creșterea secreției de HCl indusă de stimulii cefalici;
e) Creșterea secreției acide nocturne;
f) Creșterea secreției de HCl pe 24 de ore;
g) Creșterea eliberării de gastrină după stimularea alimentară;
h) Creșterea eliberării de histamină endogenă din mucoasa gastrică prin mediere vagală.

Toate aceste anomalii secretorii conduc la expunerea duodenului la un *p*H acid pe 24 de ore.

Ulcerul gastric prepiloric se comportă din punct de vedere secretor, similar cu ulcerul duodenal.

Ulcerul gastric. Hipersecreția de HCl este întîlnită rar în ulcerul gastric, fenomenul interesînd mai frecvent pacienții cu localizarea prepilorică a ulcerului. S-au descris (este adevărat rar) cazuri de gastrită cronică atrofică cu aclorhidrie și anemie pernicioasă asociate cu ulcer gastric (8). În majoritatea cazurilor cu ulcer gastric se înregistrează normo sau hipoclorhidrie (pseudohipoclorhidrie prin retrodifuziunea ionilor de H^+ în interstițiu).

Analiza secreției gastrice de HCl se face frecvent în practica medicală și deseori se supralicitează rezultatele obținute. În realitate, în prezența secreției de HCl, nu se poate face distincția între ulcerul duodenal, ulcerul gastric și cancerul gastric, decît la ulcerul gastric cu aclorhidrie histamino-refractară unde aproape sigur este vorba de o leziune malignă.

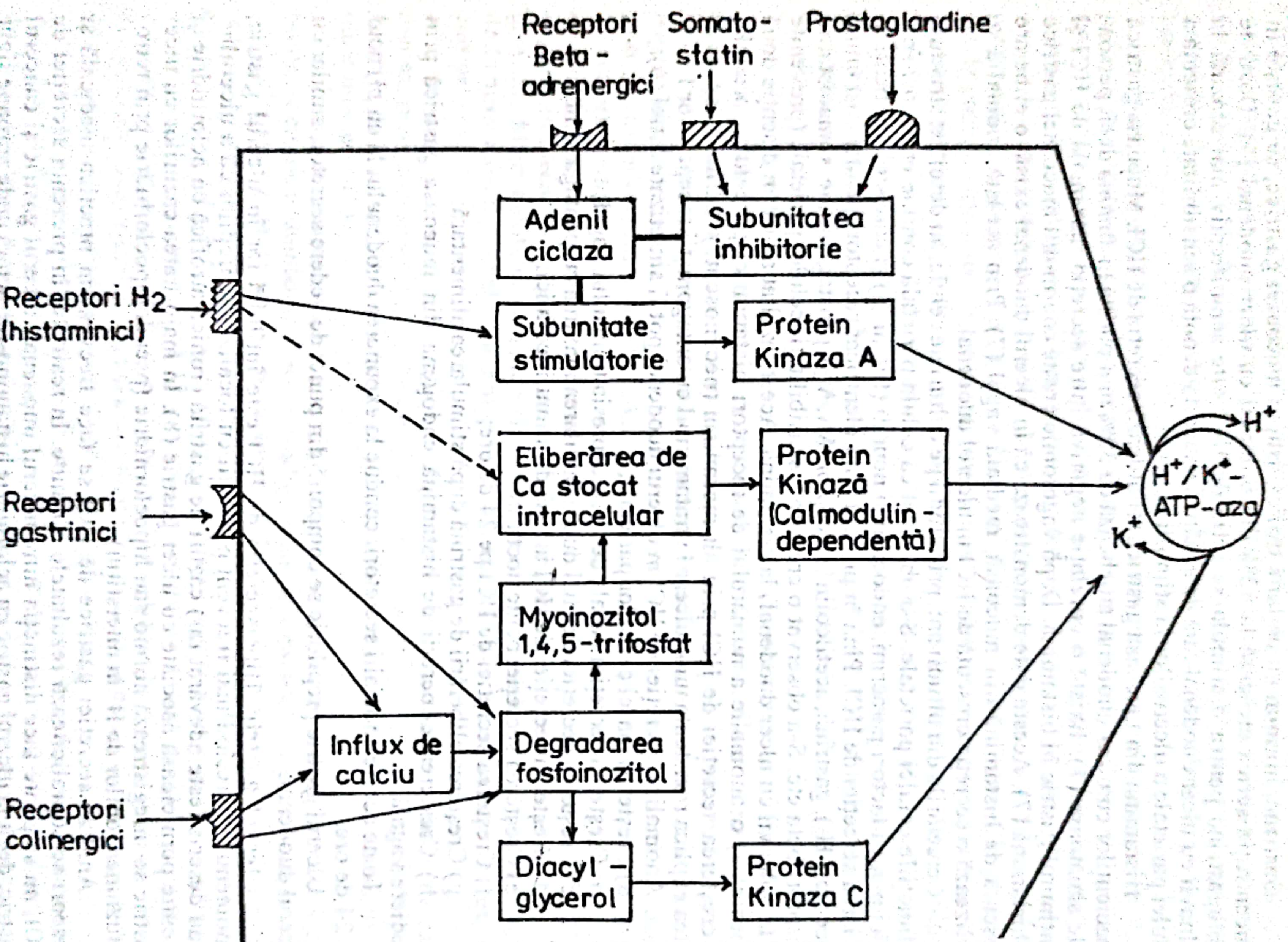


Fig. 1. Celulă parietală (prezentare schematică).

2. Pepsina. Este o enzimă proteolitică secretată de mucoasa gastrică și duodenală (segmentul proximal). În funcție de mobilitatea electroforetică, s-au identificat în mucoasa gastrică 7 proteaze (pepsinogeni). Pepsinogenii 1–5 au structură antigenică asemănătoare și sînt cunoscuți în literatură sub denumirea de Pepsinogen I (PG I), iar pepsinogenii 6–7 sub denumirea de Pepsinogen II (PG II). PG I își are originea în celulele principale din aria oxintică, în timp ce PG II a fost evidențiat în antru, bulbul duodenal și numai în cantități mici în aria oxintică. Există o corelație între secreția de HCl și nivelul seric al PG I. Se pare că formularea exactă a dictonului Schwartz din 1910 este: „No acid/peptic activity-no ulcer". La bolnavii cu ulcer duodenal este crescut nivelul seric al PG I (9). În ulcerul gastric este crescut PG II și scăzut raportul PG I/PG II.

Secreția de pepsinogen este stimulată de: CCK-8, caeruleină, secretină, VIP, agenți colinergici și beta-simpatico-mimetici. În prezența HCl, etanolul și aspirina stimulează secreția de pepsinogen. Secreția de pepsinogen crește și cînd se produce retrodifuziunea H^+ în interstițiu. Activarea pepsinogenului în pepsină necesită *p*H acid.

B. REFLUXUL DUODENO-GASTRIC

Refluxul duodeno-gastric este expresia tulburărilor de motilitate la nivelul tubului digestiv superior. Incompetența sfincterului piloric și undele antiperistaltice inițiate în duoden sau mai jos, determină regurgitarea conținutului duodenal (intestinal) în stomac. Substanțele de reflux ajunse în stomac au o triplă origine: biliară, pancreatică și intestinală. Cu acțiune posibil ulcerogenă (sau efect permisiv) sînt de reținut: acizii biliari, lizolecitina, fosfolipaza pancreatică și enzimele proteolitice pancreatice (10).

A c i z i i b i l i a r i, în particular dezoxicolic și chenodezoxicolic, acționează ca adevărați „detergenți" asupra mucusului gastric, îndepărtîndu-l și lăsînd „vulnerabil" epiteliul gastric la alți factori de agresiune endo sau exogeni.

L i z o l e c i t i n a rezultă din lecitina biliară sub acțiunea fosfolipazei A pancreatice. Este un toxic celular, mai ales membranal.

F o s f o l i p a z a A interacționează cu fosfolipidele din membrana celulelor epiteliului gastric lipsit de apărarea stratului de mucus, modificînd astfel proprietățile fizico-chimice ale membranei (11).

Consecințele refluxului duodeno-gastric sînt: gastrita de reflux, scăderea potențialului transmucos și retrodifuziunea H^+ în interstițiu. Ultimul eveniment pare a avea cel mai important rol în ulcerogeneză. Prin retrodifuziunea H^+ în interstițiu, intraluminal apare o falsă normo sau hipoclorhidrie, iar în interstițiu se realizează „o acidoză tisulară". În mediul acid din interstițiu, pepsinogenul se poate transforma autocatalitic în pepsină, iar aceasta din urmă realizează liza celulară.

Enzimele proteolitice pancreatice, în particular tripsina, își „desăvîrșesc" efectul agresiv pe un epiteliu gastric modificat de ceilalți factori de reflux.

Refluxul duodeno-(intestino-) gastric apare la 70% din bolnavii cu ulcer gastric, interesează aproape toți pacienții cu rezecție gastrică, în special pe cei cu gastro-entero-anastomoză (10). Refluxul apare și la o parte din persoanele „sănătoase", dar

printr-o activitate peristalică vie, conținutul refluat este repede evacuat în duoden. La bolnavii cu ulcer gastric, datorită stazei antrale, se prelungește contactul dintre substanțele de reflux și mucoasă; astfel se validează efectul agresiv pe diferite structuri ale stomacului.

Este interesant de subliniat faptul că la bolnavii cu rezecție gastrică, refluxul intestino-gastric nu se corelează cu ulcerul postoperator. Se pare că agresiunea acizilor biliari crește în mediul acid. Cunoașterea acestei verigi patogenice, dă posibilitatea medicului de a identifica bolnavii cu ulcer gastric ce pot beneficia de medicația prokinetică.

C. INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

Despre popularea stomacului cu diferite microorganisme se știe încă din anul 1883. După 100 de ...., în 1983, an istoric pentru gastroenterologie, Warren și Marshall descoperă o bacterie spiralată, localizată în antru sub stratul de mucus, între celulele epiteliului gastric și în jurul criptelor gastrice. Meritul celor doi cercetători rezultă din faptul că au intuit relația patogenetică între bacterie și ulcerul gastric și duodenal. Autorii au denumit-o inițial C a m p y l o b a c t e r P y l o r i d i s.

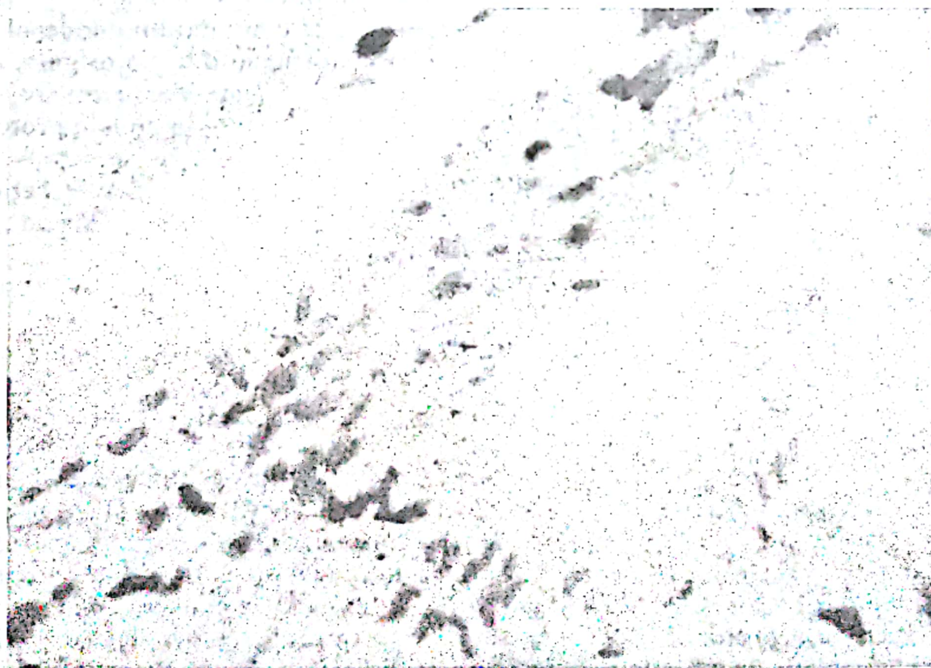


Fig. 2. Helicobacter pylori – colorația Wayson (× 1 000).

ulterior C a m p y l o b a c t e r P y l o r i. Cînd ne-am „îndrăgostit" de Campylobacter Pylori, bacteria a fost rebotezată, și astăzi o studiem sub denumirea de H e l i c o b a c t e r P y l o r i. Inițial s-a crezut că se dezvoltă numai în antru. Ulterior s-a demonstrat că poate crește și în zona corpului gastric și în duoden (dar numai în zonele cu metaplazie gastrică a mucoasei duodenale). Este o bacterie spiralată (fig. nr. 2) și ciliată, ce se deplasează cu ușurință în gelul mucusului gastric. Posedă un bogat echipament enzimatic, (urează, mucinaze, peptidaze, fosfolipaza A etc.), ce-i conferă o anumită patogenitate.

U r e a z a hidrolizează ureea în amoniac, acesta din urmă creează un „nor alcalin" în jurul bacteriei, ce o apără de mediul acid. Amoniacul este în același timp un toxic celular și modifică proprietățile fizico-chimice ale mucusului gastric. În cercetările noastre am observat că sucul gastric provenit de la bolnavii infectați cu Helicobacter Pylori, conține o cantitate crescută de amoniac față de cei neinfectați (12).

M u c i n a z e l e ș i p e p t i d a z e l e prezente în structura bacteriei, interacționează cu glicoproteinele din mucusul gastric, determinînd o depolimerizare și pierderea proprietăților reologice ale acestuia.

F o s f o l i p a z a, componentă a echipamentului enzimatic bacterian, poate acționa asupra lecitinei ce ajunge în stomac prin refluxul duodeno-gastric și asupra fosfolipidelor din membrana celulelor epiteliului gastric.

Mecanismele enumerate alterează bariera mucoasei gastrice cu posibilitatea retrodifuziunii H^+ în interstițiu. Corespondentul histologic al infecției cu Helicobacter Pylori este gastrita acută și gastrita cronică activă ce presupune un bogat infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile. Prezența elementelor inflamatorii de tip acut, conduce la eliberarea radicalilor liberi de oxigen care peroxidează diferitele componente ale membranei celulei epiteliului gastric. În ser, noi am găsit o creștere a lipoperoxizilor la bolnavii infectați cu Helicobacter Pylori. De reținut faptul că după eradicarea infecției, nivelul seric al lipoperoxizilor scade.

Infecția cu Helicobacter Pylori determină o hipoclorhidrie tranzitorie, datorată gastritei și retrodifuziunii H^+.

Sinteza de pepsinogen I crește la bolnavii infectați cu Helicobacter Pylori (13). În cercetările noastre am confirmat acest mecanism de acțiune al bacteriei.

Gastrina serică crește la bolnavii infectați cu Helicobacter Pylori și revine la valorile inițiale după eradicarea infecției (14).

Cercetările privind motilitatea gastrică la bolnavii infectați sînt contradictorii. Există studii din care rezultă că evacuarea gastrică nu este influențată de Helicobacter Pylori (15). În studiile noastre, am observat o întîrziere a evacuării gastrice la bolnavii infectați.

În ulcerul duodenal, incidența infecției cu Helicobacter Pylori variază între 70–100% (16), iar în ulcerul gastric 58–86% (17). Prin studiile efectuate la Clinica Medicală III Cluj, în ulcerul duodenal s-a găsit o incidență de 69,6%, iar în ulcerul gastric de 72,8% (18).

Sintetic, mecanismele patogenetice prin care bacteria poate interveni în ulcerogeneză, sînt redate în fig. 3.

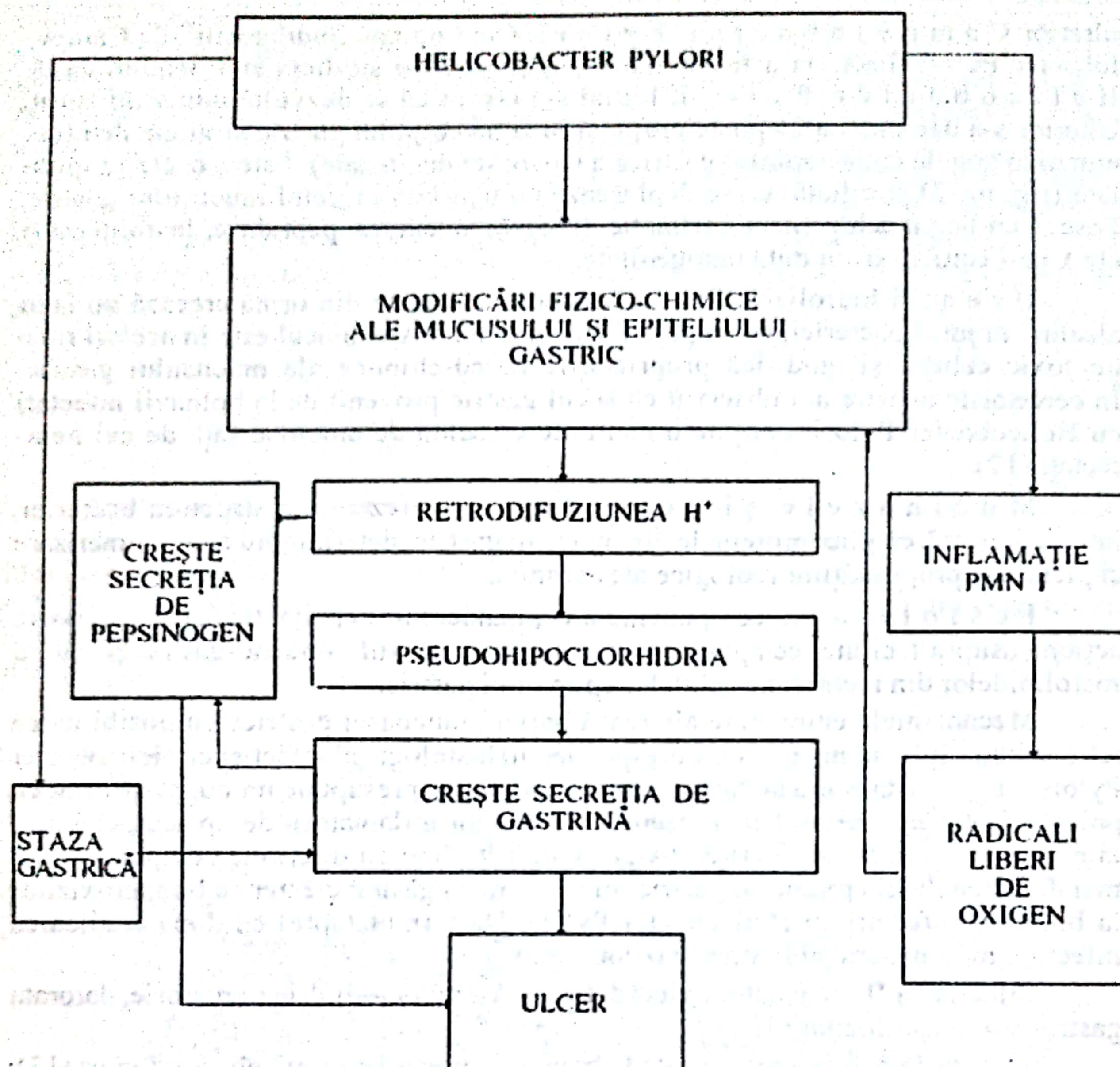


Fig. 3. Mecanismele patogenetice prin care bacteria Helicobacter pylori poate iniția ulcerogeneza.

D. FUMATUL

Fumatul prelungește evoluția ulcerului, crește rata recurenței, predispune la complicații (hemoragie, perforație) și dă nota rezistenței la tratament. Fumătorii suferă mai frecvent de simptome dispeptice decît nefumătorii. Constituenții din fumul de țigară acționează asupra factorilor de acțiune clorhidropeptică pe care-i stimulează, dar inhibă și mijloacele de apărare ale stomacului (19).

La om, fumatul crește secreția bazală și stimulată de HCl, atît la ulceroși, cît și la persoanele sănătoase.

Pepsinogenul I din ser şi intraluminal este crescut la fumători faţă de nefumători.

Secreţia de bicarbonat pancreatic, din mucoasa gastrică şi duodenală, scade sub acţiunea nicotinei (19).

În condiţii experimentale pe animal şi la om, s-a demonstrat că fumul de ţigară (prin substanţele pe care le conţine, în special, nicotina) scade sinteza de mucus şi modifică proprietăţile reologice ale acestuia.

Debitul sanguin din mucoasa gastrică şi duodenală se reduce semnificativ sub influenţa nicotinei. Ischemia realizată, creşte susceptibilitatea mucoasei la factorii de agresiune exo- sau endogeni.

Prostaglandinele, substanţe derivate din acidul arahidonic, stimulează sinteza de mucus, secreţia de bicarbonat şi inhibă secreţia de HCl. Nicotina scade concentraţia prostaglandinelor din mucoasa gastrică.

Factorul epidermal de creştere prezent în mai multe fluide din organism, accentuează maturizarea celulelor, stimulează proliferarea celulară şi inhibă secreţia de HCl. S-a observat că la fumători, în salivă, scade concentraţia factorului epidermal de creştere. Prin măsurători manometrice s-a demonstrat că presiunea sfincterului piloric scade sub acţiunea nicotinei, creîndu-se astfel condiţii pentru reflux duodeno-gastric.

Cercetările privind acţiunea fumului de ţigară asupra segmentului gastroduodenal pot fi sistematizate astfel:

a) Creşte secreţia bazală şi stimulată de HCl;
b) Creşte sinteza de pepsinogen;
c) Scade secreţia de bicarbonat din pancreas, stomac şi duoden;
d) Scade presiunea sfincterului piloric;
e) Scade secreţia de mucus gastric;
f) Scade debitul sanguin în mucoasa gastrică şi duodenală;
g) Inhibă sinteza prostaglandinelor din stomac şi duoden;
h) Scade concentraţia factorului epidermal de creştere din salivă.

E. ALCOOLUL

Alcoolul reprezintă un alt factor de agresiune implicat în dezvoltarea ulcerului gastric şi duodenal. În antru şi duoden apar imediat după ingestia alcoolului de 50–60%, leziuni ca friabilitatea şi congestia mucoasei. Pe animalul de experienţă s-a observat, că în capilare apar tromboze cu eritrocite şi trombi plachetari. Leziunile vasculare apar printr-o acţiune directă a alcoolului şi indirect prin eliberarea unor substanţe vaso-active din mastocite, macrofage, leucocite şi trombocite.

Permeabilitatea membranei celulei epiteliului gastric creşte în prezenţa alcoolului. În consecinţă, intracelular, se acumulează apă şi sodiu.

Mecanismul complex prin care alcoolul poate fi implicat în ulcerogeneză este redat în fig. 4.

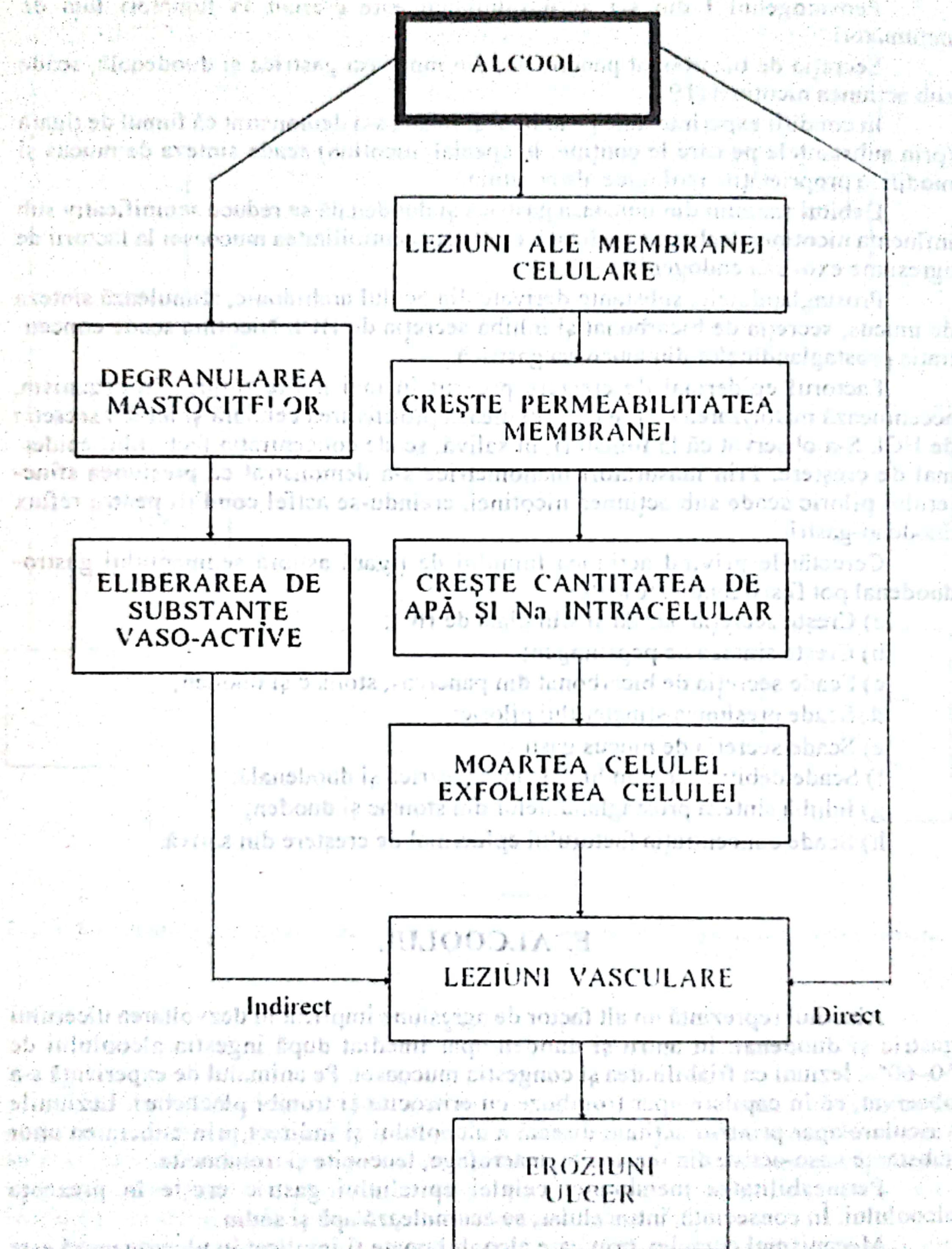


Fig. 4. Mecanismele prin care alcoolul realizează leziuni ale mucoasei gastrice

F. ANTIINFLAMATOARELE

Antiinflamatoarele acționează asupra diferitelor structuri ale mucoasei gastrice. Prin inhibarea sintezei prostaglandinelor endogene se explică în cea mai mare parte apariția leziunilor mucoasei gastrice. André Robert (1978) a raportat pentru prima dată proprietatea de *citoprotecție* a prostaglandinelor la nivelul stomacului. Aceasta presupune: menținerea integrității și stabilității membranei celulare, stimularea sintezei și eliberării de mucus, stimularea secreției de bicarbonat și creșterea debitului sanguin gastric (20). Prin inhibarea prostaglandinelor endogene, antiinflamatoarele reduc mijloacele de apărare ale stomacului.

Sulfattransferaza, enzimă localizată în celula epiteliului gastric, catalizează transferul grupărilor sulfatate pe glicoproteinele mucusului gastric. Enzima este inhibată de aspirină. La *p*H acid, aspirina este în stare neionizată și liposolubilă, formă în care induce leziuni gastrice mai severe (fig. 5).

Antiinflamatoarele modifică unele faze ale *complexului motor migrator interdigestiv*. Aspirina reduce frecvența și amplitudinea contracțiilor antrale din perioada fazei a II-a, scurtează faza a III-a și crește numărul fazelor III incomplete (fără componenta antrală). Secundar tulburărilor de motilitate, în perioada fazelor II și III se produce reflux duodeno-gastric.

Prin inhibarea sintezei prostaglandinelor endogene se amplifică secreția de HCl.

Antiinflamatoarele, ca și alcoolul, acționează asupra celor două grupe de factori: a) agresiunea clorhidropeptică pe care o amplifică; b) mecanismele de apărare pe care le inhibă.

După cum rezultă din fig. 5, apariția ulcerațiilor gastrice este precedată de dezvoltarea leziunilor vasculare. Imediat după administrarea de antiinflamatoare apar trombi vasculari la nivelul microcirculației gastrice și duodenale, trombi care reduc perfuzia mucoasei.

Neutrofilul are un rol major în formarea trombilor și patogeneza leziunilor gastro-duodenale induse de antiinflamatoare (36). La animalul de experiență cu neutropenie, antiinflamatoarele nu induc leziuni gastrice (37). Aderarea neutrofilului la peretele vascular este mediată prin așa-zisele „molecule de aderare" situate pe suprafața celulei.

Eliberarea de radicali liberi de oxigen constituie un prim mecanism prin care neutrofilul produce leziuni vasculare (37). Catalaza, superoxid-dismutaza și chelatorii de fier (deferoxamina) reduc leziunile gastrice induse de antiinflamatoare.

Aderarea neutrofilului la endoteliul vascular este stimulată de cîțiva mediatori ai inflamației: leucotriena B_4, factorul de activare plachetară, fragmentul C_{5a} al complementului. S-a observat o creștere marcată a sintezei leucotrienei B_4 din mucoasa gastrică la bolnavii tratați cu antiinflamatoare (38). Prostaglandina E și prostaciclina inhibă aderența neutrofilului la endoteliul vascular.

Alcoolul, antiinflamatoarele, refluxul duodeno-gastric și fumatul acționează asupra mucoasei gastrice prin mecanisme similare. Cînd cei patru factori se regăsesc la același bolnav, există riscul apariției unor leziuni gastrice severe. Dacă este prezent și factorul genetic (ulceros), sînt create toate condițiile pentru activarea sau complicarea ulcerului gastric și duodenal. Mecanismul complex (luînd ca prototip aspirina) prin care acționează antiinflamatoarele, este redat în fig. 5.

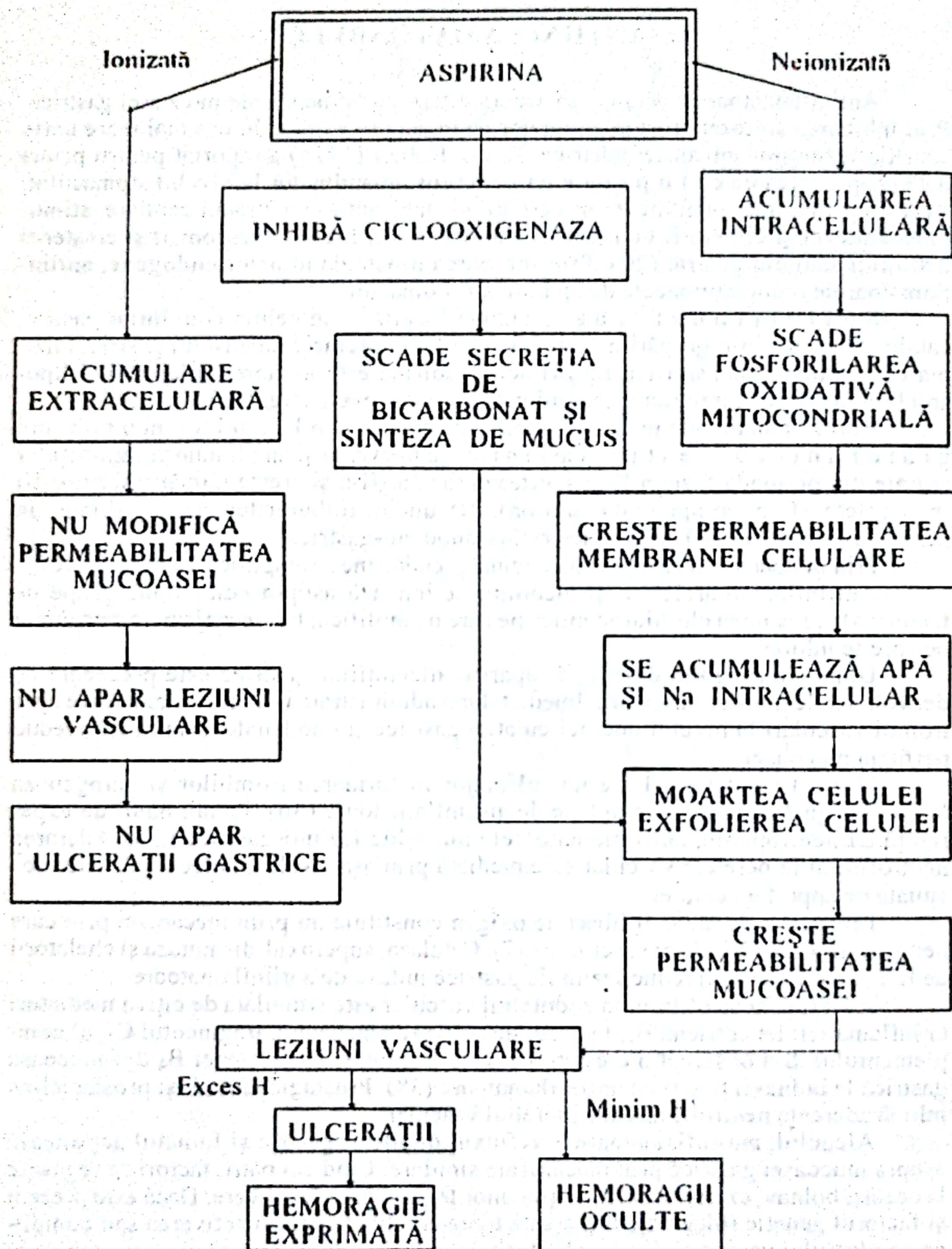


Fig. 5. Acțiunea aspirinei asupra mucoasei gastrice.

G. TULBURĂRILE DE MOTILITATE GASTRO-DUODENALE

Dismotilitatea gastro-duodenală interesează mai ales evacuarea gastrică.

La bolnavii cu ulcer duodenal s-a demonstrat încă din 1968 că există o evacuare gastrică accelerată (21), reconfirmată prin cercetări mai recente (22). Această anomalie de motilitate conduce la expunerea duodenului la un *p*H acid ce reprezintă o verigă patogenetică în ulcerogeneză. O dată cu descoperirea bacteriei Helicobacter Pylori, s-a observat că în cazul bolnavilor infectaţi există o subgrupă la care evacuarea gastrică este normală sau chiar încetinită (23).

Ulcerul gastric ce evoluează cu normo- sau hipoclorhidrie poate fi explicat şi prin întîrzierea evacuării stomacului, expunîndu-se astfel mucoasa timp îndelungat la factorii endoluminali (HCl, săruri biliare, lizolecitină etc.). Staza antrală determină şi creşterea sintezei şi eliberării de gastrină. Întîrzierea evacuării stomacului la bolnavii cu ulcer gastric poate fi explicată prin cîteva anomalii: fibroză la nivelul antrului, leziuni degenerative ale fibrelor musculare şi ale elementelor nervoase din plexul mienteric (24).

II. FACTORII DE APĂRARE

Mijloacele de apărare ale stomacului sînt sistematizate în aşa-zisa „barieră" a mucoasei gastrice ce reuneşte elemente structurale şi funcţionale ale stomacului (fig. 6).

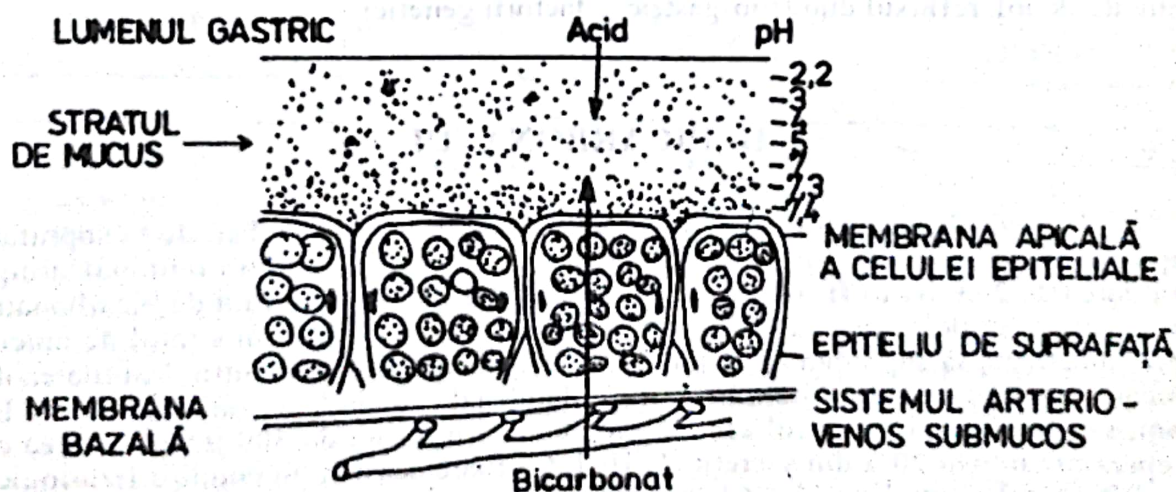


Fig. 6. Structura barierei mucoasei gastrice.

A. MUCUSUL

Stratul de mucus este prima structură a barierei mucoasei gastrice şi duodenale care vine în contact cu factorii intraluminali. Dispus sub forma unui „covor" fin peste celulele epiteliale, asigură protecţia structurilor subiacente. Elementele de bază din structura mucusului sînt glicoproteinele, ce reprezintă 60–70% din greutatea sa. Există două straturi de mucus: a) un strat extern, ce acoperă epiteliul; b) mucusul intracelular de la extremitatea apicală a celulei (strat intern). Stratul de mucus extracelular este în echilibru permanent cu cel intracelular.

Glicoproteinele din mucusul gastric au ca elemente de construcţie patru subunităţi de mărime egală, unite prin legături disulfidice. Fiecare subunitate este formată dintr-o componentă proteică centrală (core) de care sînt ataşate prin glicozidare monozaharidele, realizînd o structură ce seamănă cu o perie de spălat sticle. Porţiunea neglicozilată reprezintă 25% din proteina centrală. Acest segment neglicozilat este susceptibil de „atac" al enzimelor proteolitice (pepsină, tripsină, peptidazele eliberate de Helicobacter Pylori).

La persoanele de grupă sanguină 0 ce reprezintă un marker pentru ulcerul duodenal, lipseşte N-acetylgalactozamina de la extremitatea terminală a lanţului glicoproteic, anomalie ce ar putea influenţa proprietăţile fizico-chimice ale mucusului. În ulcerul gastric s-a observat o reducere a încorporării monozaharidelor în structura glicoproteinelor (25).

Funcţiile mucusului: glicoproteinele din mucusul gastric şi duodenal îndeplinesc o serie de funcţii prin care protejează structurile subiacente. Acestea sînt: apără epiteliul gastric de HCl; menţine gradientul de *p*H între lumenul gastric şi epiteliu; are capacitatea de a tampona H^+; previne retrodifuziunea H^+ şi a pepsinei; împiedică trecerea bicarbonatului în lumenul gastric; lubrefiant.

Prin îndepărtarea stratului superficial de mucus, permeabilitatea mucoasei pentru H^+ creşte cu 42–47%. Dacă se produce şi depleţia mucusului intracelular, fenomenul creşte cu 216–280%.

Calităţile protectoare ale mucusului pot fi modificate de: antiinflamatoare, fumat, alcool, refluxul duodeno-gastric şi factorii genetici.

B. BICARBONATUL

Cercetările cu ajutorul microelectrozilor au dovedit că *p*H-ul de la suprafaţa epiteliului gastric este aproape de neutru (în jur de 7), iar intraluminal atinge valoarea de 2–3. Ionul H^+ retrodifuzat în stratul de mucus este titrat de bicarbonatul secretat în celulele epiteliale (fig. 6). Pepsina ce retrodifuzează în stratul de mucus este inactivată la suprafaţa epiteliului gastric datorită *p*H-ului neutru. Cantitatea de bicarbonat secretată de epiteliul gastric şi duodenal este mult scăzută faţă de H^+. La om, s-a dovedit că stomacul secretă bicarbonat cu o rată de 500 μMol/h, ceea ce reprezintă numai 20% din secreţia de HCl. Cu toate acestea, în condiţii fiziologice bicarbonatul neutralizează HCl, deoarece este menţinut în limite constante prin integritatea stratului de mucus.

Bariera mucus-bicarbonat este mai eficientă în apărarea epiteliului gastric decît luate izolat cele două componente. Aceasta are capacitatea de refacere continuă (este o structură dinamică) pe măsură ce mucusul este degradat, iar bicarbonatul consumat în procesul de titrare al H^+.

Prostaglandinele naturale și analogii sintetici cresc secreția de bicarbonat.

Antiinflamatoarele, alcoolul, sărurile biliare și furosemidul reduc secreția de bicarbonat.

În ulcerul duodenal s-a observat că secreția de bicarbonat este semnificativ scăzută în duodenul proximal (26). Nu se știe dacă această anomalie este primară (determinată genetic) sau este secundară unor factori cîștigați.

C. PROSTAGLANDINELE

Prostaglandinele sînt substanțe ubiquitare în organism. Sinteza se realizează pe seama acizilor grași esențiali proveniți din alimente: acidul linoleic și arahidonic. Ultimul poate proveni și din fosfolipide sub acțiunea fosfolipazei A_2. Cei doi acizi grași sînt transformați pe două căi metabolice (fig. 7). În mucoasa gastrică domină prostaglandina E_2 și prostaciclina ($CPGI_2$).

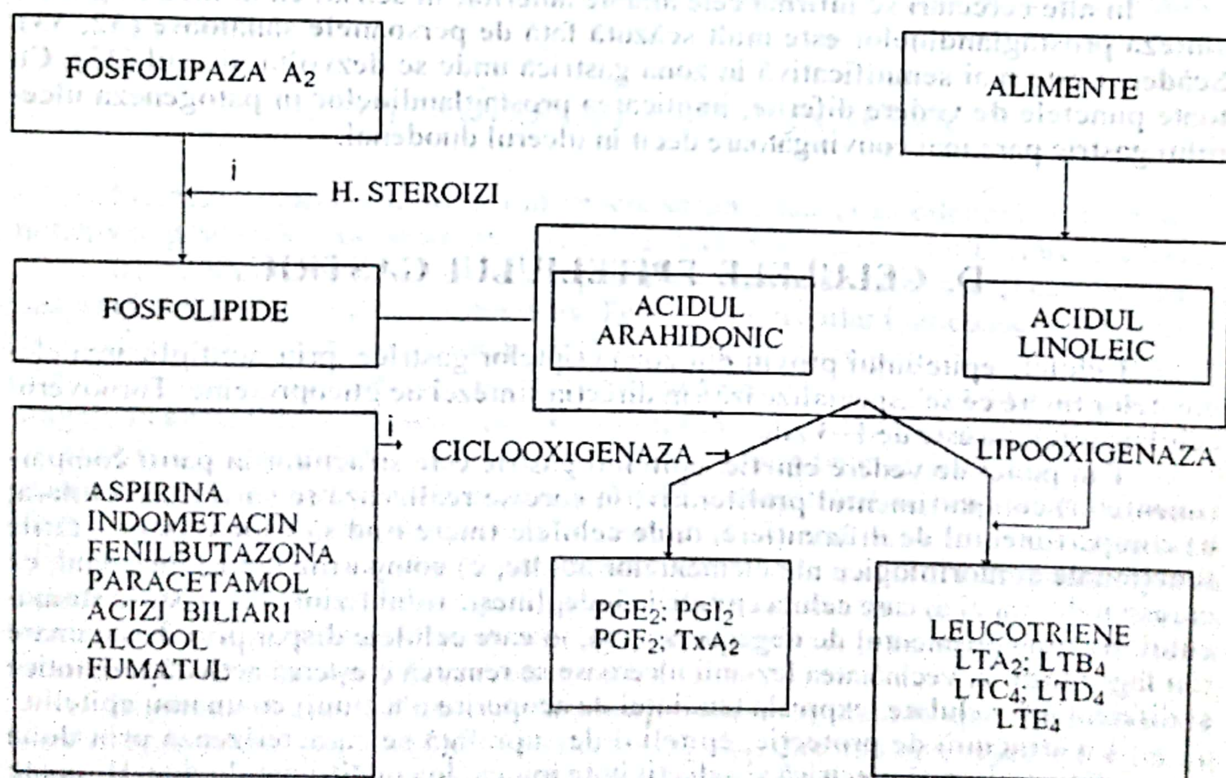


Fig. 7. Sinteza prostaglandinelor.

Prostaglandinele endogene și analogii sintetici interacționează cu ambele grupe de factori: agresiune și apărare. Inhibă secreția de HCl, pepsină și gastrină (27), stimulează sinteza de mucus, bicarbonat și ameliorează microcirculația sanguină din stomac și duoden (28).

Antiinflamatoarele, alcoolul, fumatul și acizi biliari își exprimă efectul ulcerogen și prin inhibarea sintezei de prostaglandine endogene (fig. 7).

Prostaglandinele reprezintă „triggerul" ce declanșează toate celelalte mijloace de apărare ale stomacului. Stimularea sintezei de prostaglandine reprezintă un obiectiv esențial în prevenirea declanșării mecanismului ulcerogen, realizabil prin creșterea aportului alimentar de acizi grași esențiali.

Numitorul comun prin care antiinflamatoarele, alcoolul, fumatul și acizii biliari își exercită efectul „gastroagresiv" este inhibiția secreției de prostaglandine endogene.

În ulcerul duodenal s-a observat că rata sintezei prostaglandinei E_2, prostaciclinei și prostaglandinei F_2 alfa în mucoasa gastrică și duodenală sînt mai scăzute față de persoanele sănătoase (29). Postalimentar, în mucoasa duodenală, la sănătoși crește producția de prostaglandină, dar este diminuată la pacienții cu ulcer duodenal (30). Aceste rezultate sugerează că diminuarea sintezei de prostaglandine duodenale ar putea avea o semnificație patogenă în ulcerul duodenal.

Există cercetări care arată că sinteza prostaglandinelor în mucoasa gastrică la pacienții cu ulcer gastric nu diferă față de persoanele sănătoase (31). Analizind patogeneza ulcerului gastric din această perspectivă, se pare că sinteza prostaglandinelor nu este influențată primar (genetic), ci subordonată altor mecanisme exo- sau endogene.

În alte cercetări se infirmă cele arătate anterior, în sensul că în ulcerul gastric sinteza prostaglandinelor este mult scăzută față de persoanele sănătoase (32, 33). Scăderea este mai semnificativă în zona gastrică unde se dezvoltă ulcerul (33). Cu toate punctele de vedere diferite, implicarea prostaglandinelor în patogeneza ulcerului gastric pare mai convingătoare decît în ulcerul duodenal.

D. CELULELE EPITELIULUI GASTRIC

Celulele epiteliului provin din zona criptelor gastrice, prin multiplicarea elementelor tinere ce se „specializează" în direcția sintezei de glicoproteine. Turnoverul celulei epiteliale este de 1–3 zile.

Din punct de vedere cinetic, epiteliul gastric este structurat în patru compartimente: a) compartimentul proliferativ, în care se realizează regenerarea celulară; b) compartimentul de diferențiere, unde celulele tinere tind să capete proprietățile funcționale și morfologice ale elementelor adulte; c) compartimentul funcțional, ce corespunde etapei în care celula epitelială îndeplinește rolul fiziologic specific stomacului; d) compartimentul de degenerescență, în care celulele dispar prin descuamare sau fagocitoză. În vecinătatea leziunii ulceroase se remarcă creșterea activității mitotice și diferențierii celulare, expresia tendinței de acoperire a leziunii cu un nou epiteliu.

Ca structură de protecție, epiteliul de suprafață se caracterizează prin două proprietăți: rezistență electrică și selectivitate ionică. În condiții patologice, H^+ poate retrodifuza în interstițiu prin două zone: a) membrana celulei (transmembranar); b) spațiul intercelular (transjoncțional).

Permeabilitatea transjoncțională pentru H^+ depinde de încărcătura electrică negativă a zonei intracelulare. Prostaglandinele cresc rezistența joncțională și transmembranară. Metalele polivalente (Ca, Mg, Al) sînt capabile să neutralizeze încărcătura negativă a canalelor intracelulare și astfel să reducă permeabilitatea pentru H^+. Efectul terapeutic al antiacidelor ce conțin metalele de mai sus, se explică și prin acest mecanism.

Funcțiile epiteliului gastric: a) barieră ce previne retrodifuziunea H^+; b) secretă mucus; c) secretă bicarbonat; d) ajută la cicatrizarea leziunii ulceroase.

Troficitatea epiteliului este condiționată multifactorial. Cu rol trofic intervin: a) hormonii (ACTH, somatostatina, hormonii hipofizari tiroidieni, gastrina și CCK); b) alimentele.

Factorul epidermal de creștere se numără printre hormonii ce ar putea avea un rol antiulceros, acționînd asupra epiteliului gastric, accelerînd maturarea și stimulînd proliferarea celulară (34). În același timp, factorul epidermal de creștere acționează și asupra celulei parietale prin inhibarea secreției de HCl (34).

La bolnavii cu ulcer duodenal s-a raportat o scădere semnificativă în salivă a secreției factorului epidermal de creștere. Plecînd de la această observație, s-a speculat ideea că factorul epidermal de creștere poate contribui la crearea unui „status ulceros".

Antitroficele își exercită acțiunea la oricare din cele patru compartimente. Secretina este un hormon cu rol antitrofic pe mucoasa gastrică. Toate medicamentele citostatice care inhibă multiplicarea celulară vor scădea rezistența epiteliului gastric.

E. MICROCIRCULAȚIA SANGUINĂ

Microcirculația sanguină din mucoasa gastrică și duodenală, prin aportul nutritiv și gradul de oxigenare, asigură integritatea componentelor barierei gastrice.

Irigarea mucoasei se realizează printr-un sistem de arteriole și capilare ce se desprind din plexul vascular submucos. Penetrînd musculara mucoasei, ia o direcție perpendiculară pe epiteliu și înconjoară glandele gastrice (fig. 8). Sub epiteliul de suprafață, capilarele formează o rețea în formă de „fagure", prin care se drenează sîngele în sistemul venos submucos. Raportul dintre epiteliul de suprafață și capilare permite ca H^+ retrodifuzat și netamponat să fie transportat în sistemul venos. Prin aportul crescut de bicarbonat în aria oxintică, subepitelial se realizează un status acido-bazic capabil să tamponeze H^+ retrodifuzat. În aria oxintică, capilarele periglandulare sînt fenestrate și astfel se permite trecerea mai ușor a bicarbonatului din celule în curentul sanguin. Sistemul de capilare fenestrate lipsește în zona antrală și cardială. Această particularitate anatomică și funcțională ar putea explica apariția mai frecventă a ulcerului în cele două zone.

Irigarea mucoasei gastrice este neuniformă. Prin metode spectrofotometrice s-a demonstrat că în aria oxintică circulația sanguină este mai bine reprezentată decît în antru. Mica curbură din zona antrală beneficiază de cel mai redus aport sanguin.

Integritatea și funcționalitatea celorlalte structuri ale barierei mucoasei gastrice depind de aportul sanguin.

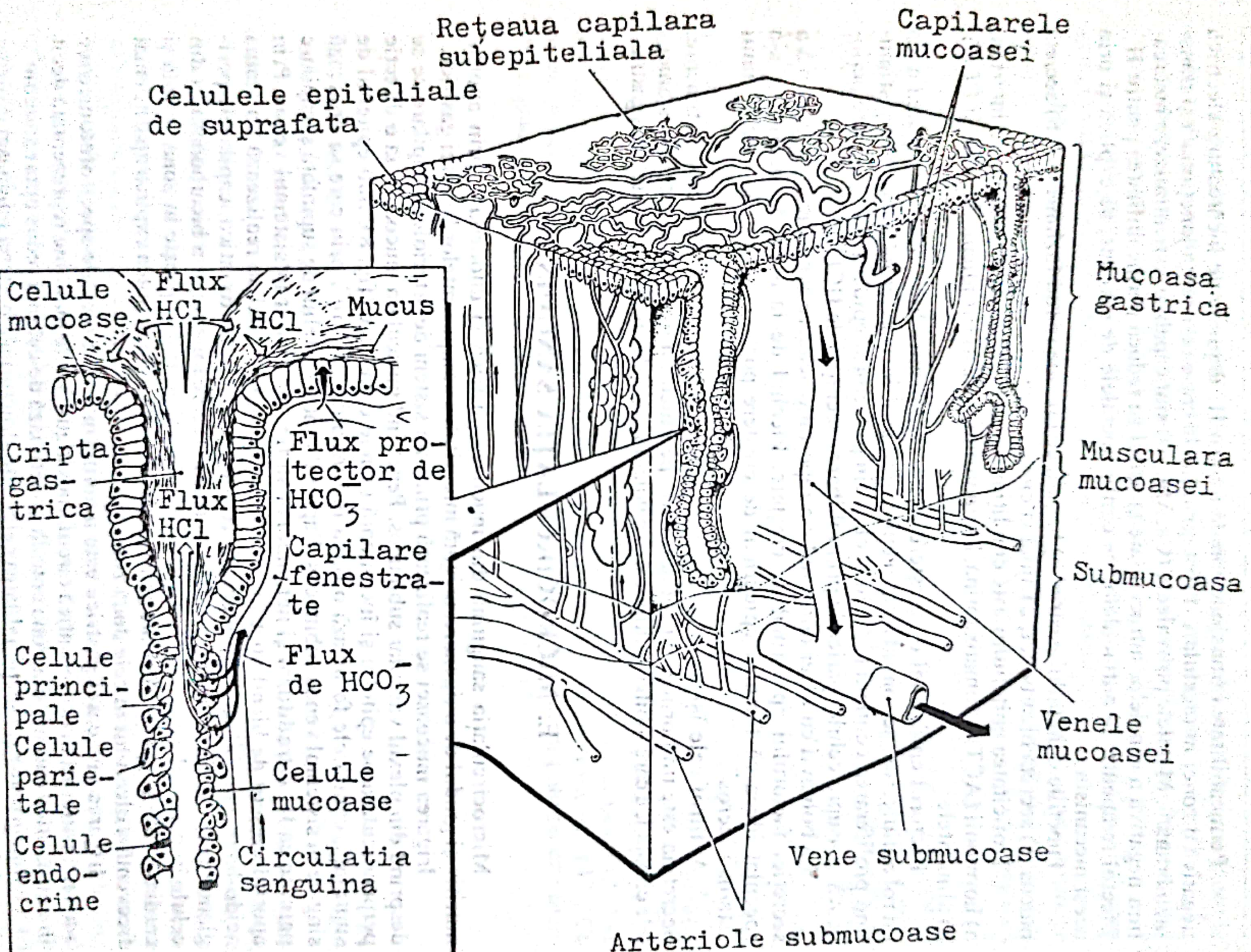


Fig. 8. Microcirculaţia din mucoasa gastrică (111).

F. MEMBRANA APICALĂ A CELULELOR EPITELIULUI GASTRIC

Prin stratul lipoproteic, membrana apicală a celulelor formează o barieră împotriva multor factori de agresiune.

Fosfolipidele absorbite pe suprafaţa epiteliului au rol protector. La pH-ul acid, grupul fosforic devine încărcat pozitiv şi leagă sarcinile electrice negative. Funcţia protectoare a fosfolipidelor rezidă şi din proprietăţile hidrofobice ale acestora.

Mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice şi duodenale acţionează în interdependenţă, constituind o unitate anatomo-funcţională dinamică, denumită **b a r i e r a m u c o a s e i g a s t r i c e** (fig. 6).

FACTORUL GENETIC

Investigaţiile familiale privind incidenţa ulcerului gastric şi duodenal, indică prezenţa unui factor genetic ce predispune la apariţia bolii. Riscul de apariţie a ulcerului gastric şi duodenal este de 2,5 ori mai mare la rudele de gradul I ale ulceroşilor faţă de persoanele de control (6). Această predispoziţie genetică nu este pe deplin elucidată. La persoanele de grup sanguin 0I, riscul apariţiei ulcerului este cu 37% mai mare decît la persoanele ce aparţin celorlalte grupe sanguine (35). Riscul este cu 50% mai mare la persoanele care nu secretă în fluidele organismului antigenul de grup A şi B. De asemenea, s-a observat o creştere a riscului pentru ulcer duodenal la persoanele cu HLA-B_5 şi HLA-B_{12} (39, 40).

Ulcerul gastric şi duodenal interpretat din perspectiva unei concepţii patogenetice integrative, pare a fi determinat multifactorial (Fig. 9). Ponderea în ulcerogeneză a fiecărui factor este greu de apreciat şi are o variaţie individuală. Pentru fiecare pacient se poate stabili o „configuraţie" patogenică, iar acesteia îi corespunde o anumită atitudine terapeutică.

TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRIC ŞI DUODENAL

A. REGIMUL DE VIAŢĂ AL BOLNAVILOR ULCEROŞI

Mulţi bolnavi cu ulcer gastric şi duodenal prezintă intoleranţă la unele alimente. Timp de peste un secol, restricţiile alimentare au constituit principalul mijloc terapeutic. La începutul acestui secol, bolnavilor ulceroşi le era recomandat un „regim de foame".

Alimentaţia fracţionată (mese mici şi frecvente) a fost recomandată prima dată în 1901 de Lenhartz (41). Mai tîrziu, Sippy şi Hurst au recomandat ca tratamentul ulcerului să înceapă cu o alimentaţie bazată pe lapte, ouă şi smîntînă, pentru ca

ulterior să se poată adăuga şi alte alimente non-iritante. S-a observat că alimentaţia frecventă şi cu alimentele menţionate, ameliorează tabloul clinic mai frecvent decît mesele mai rare şi abundente. De-a lungul anilor, s-au propus o serie de procedee terapeutice în care regimul alimentar ocupa un loc central. Exemplu: timp de 18 zile, bolnavul să fie alimentat la 2 ore (lapte şi smîntînă), repaus la pat, iar ulterior, treptat, să se adauge şi alte alimente (41). În toate regimurile alimentare propuse primele 14–20 de zile presupuneau unele restricţii, cu o diversificare a alimentaţiei după o perioadă de cel puţin 5 zile de la dispariţia durerii. Există şi cercetări prin care nu se constată o ameliorare a ratei vindecării ulcerului, în condiţiile unui regim alimentar restrictiv faţă de alimentaţia normală (42).

Un alt principiu al alimentaţiei în ulcer a constat în excluderea fibrelor vegetale. Argumentul principal al adepţilor acestui regim îl constituia efectul mecanic (traumatizant) al fibrelor asupra leziunii ulceroase. Cercetări mai recente au demonstrat o scădere a incidenţei ulcerului duodenal în zonele de pe glob unde se consumă multe fibre vegetale (44). S-a observat că pîinea neagră reduce aciditatea gastrică, mai mult decît cea albă (45). Recurenţa ulcerului duodenal (pe timp de 5 ani) este 14–45% la pacienţii care au urmat o dietă bogată în fibre vegetale şi de 80–81% la cei care au consumat alimente rafinate (43, 44). Prin masticaţia prelungită creşte secreţia de salivă, care neutralizează o parte din HCl. Cantitatea de mucus gastric este mai mare la pacienţii ce consumă alimente care presupun o masticaţie mai prelungită, comparativ cu cei care consumă alimente ce nu necesită o prelucrare mecanică deosebită la nivelul cavităţii bucale (43).

Utilizarea alimentelor bogate în fibre vegetale este justificată prin următoarele mecanisme:

– scad concentraţia de HCl post-alimentar (neutralizare);
– scad secreţia postprandială de pepsină;
– fixează acizii biliari din stomac (în caz de reflux duodeno-gastric).

Pe lîngă fibrele vegetale, dieta ulceroşilor trebuie să conţină şi alte elemente. S-a constatat că acizii graşi nesaturaţi scad incidenţa ulcerului. Astăzi se ştie că acidul arahidonic şi linoleic constituie precursori ai sintezei de prostaglandine. Uleiul vegetal reprezintă principala sursă a celor doi acizi graşi.

Varza a fost mult timp exclusă din alimentaţia bolnavilor cu ulcer. Cercetările mai recente demonstrează că vitamina U prezentă în varză are proprietăţi anti-ulceroase (41).

Laptele, deşi ameliorează durerea, dar pentru o perioadă scurtă, este un puternic stimulator al secreţiei de HCl din cauza conţinutului ridicat în calciu. Cantităţi moderate de lapte în contextul unei alimentaţii complete, nu sînt excluse.

Grăsimile (în special smîntîna, recomandată preferenţial de unii autori) pot fi indicate, dar în cantităţi moderate. Abuzul de grăsimi va conduce la întîrzierea evacuării gastrice, favorizarea refluxului gastro-esofagian, prin scăderea tonusului sfincterului esofagian inferior.

Preparatele din făinoase, datorită acţiunii de tamponare a HCl (moderată) sînt utilizate de pacienţi în cantităţi ce depind şi de alte asocieri morbide.

Proteinele sînt justificate prin efectul tampon, dar şi prin rolul plastic, ajutînd la cicatrizarea leziunii ulceroase.

ULCERUL GASTRIC
FACTORI SPECIFICI

ULCERUL DUODENAL
ULCERUL GASTRIC
FACTORI COMUNI

ULCERUL DUODENAL
FACTORI SPECIFICI

FACTORI GENETICI

ACIDUL CLORHIDRIC
IMPORTANŢĂ MINORĂ PT. ULCERUL GASTRIC

PEPSINA
IMPORTANŢA MINORĂ PT. ULCERUL GASTRIC

HELICOBACTER PYLORI

FUMATUL
STIMULEAZĂ FACTORUL DE AGRESIUNE ŞI INHIBĂ MIJLOACELE DE APĂRARE

ALCOOLUL
LEZIUNI VASCULARE ŞI ALE MEMBRANEI CELULEI EPITELIULUI GASTRIC

ANTIINFLAMATOARELE
STIMULEAZĂ FACTORII DE AGRESIUNE ŞI INHIBĂ BARIERA MUCOASEI GASTRICE

STAZA GASTRICĂ
CREŞTE DURATA DE ACŢIUNE A CONŢINUTULUI GASTRIC ACID ASUPRA MUCOASEI

REFLUXUL DUODENOGASTRIC
ACIZII BILIARI LIZOLECITINA, ETC. AFECTEAZĂ BARIERA MUCOASEI GASTRICE

SCĂDEREA SINTEZEI DE PROSTAGLANDINE DIN MUCOAŞA GASTRICĂ

ULCER GASTRIC

ULCER DUODENAL

EVACUARE GASTRICĂ ACCELERATĂ
DETERMINĂ pH ACID ÎN DUODEN

CREŞTE ELIBERAREA DE GASTRINĂ
POST ALIMENTAR

ELIBERAREA HISTAMINEI ENDOGENE MEDIATĂ VAGAL

SCĂDEREA POSTALIMENTARĂ A SINTEZEI DE PROSTAGLANDINE ÎN DUODEN

Fig. 9. Patogeneza ulcerului gastric şi duodenal.

Sucurile răcoritoare, ciocolata, ceaiul, cacaua, dat fiind efectul excito-secretor, nu sînt recomandate, cel puţin în faza activă a bolii.

Condimentele (boia, piper, muştar, ardei iute), acriturile stimulează secreţia de HCl, presupunînd o creştere a dozelor de antiacide sau antisecretorii. Exigenţa faţă de acestea va fi maximă în perioadele cu risc de activare şi în faza activă a bolii.

În stabilirea regimului alimentar se va ţine seama şi de intoleranţele individuale, care pot fi identificate printr-o anamneză bine condusă.

Prin diversificarea mijloacelor medicamentoase de tratament, ce permit un bun control al secreţiei de HCl, pepsină şi de influenţare a mecanismelor de apărare, s-a produs o mutaţie şi în regimul de viaţă al bolnavilor ulceroşi. De la un regim alimentar restrictiv în perioade ale istoriei cînd nu dispuneam de prea multe mijloace terapeutice, s-a ajuns astăzi la un regim „liberalizat", ce nu frustrează prea mult bolnavul de „plăcerile efemerei vieţi".

În prezent, există două orientări privind ritmul meselor: a) alimentaţia fracţionată, 5–6 mese pe zi şi în cantităţi mici; b) 2–3 mese pe zi, eventual renunţarea la masa de seară. Pentru fiecare din aceste două strategii există argumente pro şi contra.

Alimentaţia fracţionată se justifică prin: a) ameliorarea durerii; b) creşterea duratei cu *p*H-ul peste nivelul de activare al pepsinogenului; c) previne distensia antrală şi eliberarea de gastrină (47). Criticii acestui mod de alimentaţie îşi argumentează atitudinea prin rebound-ul secretor postalimentar, iar suprimarea mesei de seară se justifică prin evitarea hiperacidităţii postprandiale.

Fumatul, alcoolul şi antiinflamatoarele (steroidice şi nonsteroidice) sînt prohibite pentru bolnavul ulceros (vezi capitolul Patogeneza ulcerului gastric şi duodenal). Înrădăcinat, obiceiul de a fuma şi de a consuma alcool este greu de combătut. Aceşti bolnavi trebuie informaţi asupra riscului la care se expun. Trebuie insistat cu o exigenţă maximă în perioadele active ale bolii sau în sezoanele cu risc de activare. O dată leziunea ulceroasă cicatrizată, consumul unor cantităţi moderate de alcool (dar niciodată pe stomacul gol) pot fi acceptate. La un moment dat, pe baza unor studii pe animale, s-a emis ipoteza că în cantităţi mici alcoolul ar induce o citoprotecţie adaptativă. Fenomenul nu a putut fi dovedit şi la om.

Mecanismul ulcerogenezei indus de antiinflamatoare este bine documentat. Evitarea consumului de astfel de medicamente trebuie să constituie o regulă pentru bolnavul ulceros.

Ţinînd cont de toate acestea şi de faptul că la ulceroşi nu există un repaus secretor interprandial, iar durerea apare „pe foame", experienţa noastră ne face să recomandăm următoarea conduită:

– regim alimentar complet, cu evitarea intoleranţelor individuale şi a excito-secretoarelor cunoscute (ardei, piper, usturoi, muştar);

– mese regulate, masticaţie bună, evitarea meselor abundente, suplimentări mici (proteice, hidro-zaharate, biscuiţi, sandwich între mesele principale);

– interzicerea fumatului, antiinflamatoarelor şi reducerea cel puţin pentru perioada activă şi pe stomacul gol, a alcoolului; la reumatici (poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoetică) se recomandă antiinflamatoare mai puţin agresive şi sub tratament de protecţie (Sucralfat, Misoprostol).

B. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL ULCERULUI GASTRIC ȘI DUODENAL

Schimbările din ultimii ani privind concepția etiopatogenetică a bolii ulceroase și posibilitatea verificării eficienței medicamentelor prin controlul endoscopic al închiderii ulcerului, au determinat apariția de noi strategii terapeutice. Proliferarea medicamentelor antiulceroase (similar cu cele antihipertensive) este și consecința succeselor parțiale înregistrate pînă în prezent cu medicamentele clasice (48). Astăzi ne aflăm în fața alegerii unui produs farmaceutic (din arsenalul bogat ce-l oferă industria de medicamente) și care trebuie să corespundă mai multor deziderate: a) să asigure o rată înaltă a cicatrizării; b) să prevină recurența; c) să nu aibă efecte secundare; d) să fie accesibil bolnavului; e) să aibă un preț de cost scăzut; f) cicatrizarea să se realizeze într-un timp cît mai scurt; g) tratamentul să se poată efectua ambulator. Nu există încă un medicament ideal, dar în baza experienței anterioare a bolnavului și a competenței medicului se pot găsi mijloace terapeutice care să se apropie cel mai mult de aceste deziderate. În orice caz, astăzi s-a recunoscut că apariția unor medicamente reduce simțitor atît numărul internărilor pentru ulcerul gastric și duodenal, cît și rata complicațiilor și, implicit a intervențiilor chirurgicale.

I. ANTIACIDELE

Tratamentul cu antiacide datează din antichitate. Omul primitiv consuma cantități mici de pămînt. Probabil prin conținutul în silicat de magneziu, neutraliza HCl. Medicamentele antiacide sînt și astăzi în actualitate.

Compoziția diferă puțin de la un preparat la altul. Constituenții de bază ce intră în structura diferitelor preparate tipizate sînt: bicarbonatul de sodiu, hidroxidul de aluminiu și magneziu, carbonatul de calciu.

Mecanismul de acțiune constă în: neutralizarea HCl din stomac și reducerea cantității de acid din duoden; inhibarea conversiei pepsinogenului în pepsină; unele formează un film protector ce se comportă ca mucusul gastric; cele care conțin Al fixează acizii biliari din stomac. Efectul este de scurtă durată, deoarece HCl se secretă continuu, iar antiacidele sînt evacuate din stomac. Pentru a se realiza în stomac un *p*H constant, se impune administrarea în 6–7 prize pe zi, preferabil sub formă de lichid (47). Un gram de bicarbonat de sodiu neutralizează 11,5 mEq HCl; de carbonat de calciu, 21 mEq; de hidroxid de magneziu, 30 mEq; de oxid de magneziu, 50 mEq; de hidroxid de aluminiu, 25 mEq (48).

În ultimii ani au proliferat preparatele antiacide tipizate cu denumiri comerciale „sonore", dar în compoziția lor intră în proporții variabile „ingredientele" prezentate anterior. Exemplu: Amphogel^R (320 mg hidroxid de aluminiu/tabletă, sau pe 5 ml suspensie); Alternagel^R (600 mg hidroxid de aluminiu/tabletă, sau 5 ml

suspensie); Gelusil-M[R] (225 mg hidroxid de aluminiu + 200 mg hidroxid de magneziu); Mylanta II[R], (1400 mg hidroxid de aluminiu + 400 mg hidroxid de magneziu + 30 mg dymethicone); Riopan[R] (480 mg magaltrat); Almagel[R], Fosfalugel[R] etc. (49). La noi în țară sînt cunoscute preparatele: Calmogastrin[R], Dicarbocalm[R], Gastrobent[R], Trisilicalm[R], Ulcerotrat[R], Ulcostop[R].

Antiacidele sînt indicate în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, în faza activă, dar și pentru prevenirea recurențelor, în perioadele cu risc.

Durata tratamentului este de 4–6 săptămîni (47). Se administrează în 6–7 prize/zi, la o oră după masă, pentru a neutraliza HCl postalimentar.

Rata vindecării ulcerului duodenal după 4–6 săptămîni de tratament este de 46–90% (6, 47), la o capacitate de neutralizare zilnică de 103–414 mEq HCl. Dozele mai mari (capacitatea de neutralizare 570–1009 mEq HCl) nu cresc rata vindecării ulcerului, în schimb apar mai frecvent efectele secundare (peste 30%) (47).

Interacțiuni: scad absorbția intestinală pentru digoxin, indometacin, tetraciclină, fier, anticolinergice și fenotiazinice. Compușii pe bază de aluminiu scad absorbția de izoniazidă, warfarin, quinidină, fenitoin și corticosteroizi (49). Antiacidele care conțin sodiu sînt contraindicate la bolnavii cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, insuficiență renală și ciroză cu ascită. Mg și Al în insuficiența renală pot deveni toxice. Compușii pe bază de aluminiu, folosiți pe termen lung, pot cauza hipofosfatemie și osteomalacie. Preparatele pe bază de magneziu induc diaree, iar cele cu aluminiu constipație.

Costul tratamentului cu antiacide este de 2 $ S.U.A./zi.

II. MEDICAMENTELE ANTISECRETORII

Acest grup de medicamente acționează pe diferite structuri ale celulei parietale determinînd scăderea secreției de HCl. Unele blochează receptorii de pe celule, altele inactivează enzimele implicate în generarea sau transportul H^+. În funcție de locul de acțiune, medicamentele din acest grup se clasifică în: a) blocante ale receptorilor; b) antienzimatice.

a) **MEDICAȚIA RECEPTORILOR** se adresează „selectiv" receptorilor localizați pe celula parietală. În această clasă de medicamente există mai multe subclase:

1. **Anticolinergicele** au fost primele medicamente antisecretorii folosite în tratamentul ulcerului gastric și duodenal. În funcție de gradul de selectivitate, se clasifică în: anticolinergice selective și neselective.

Stimularea colinergică a HCl este mediată vagal. Acetilcolina este neurotransmițătorul la nivelul ganglionilor intramurali și în transmiterea impulsului parasimpatic la celula parietală. Celula parietală izolată poate fi stimulată colinergic, ceea ce dovedește prezența receptorilor colinergici la acest nivel. Prin activarea receptorilor colinergici, crește calciul în celula parietală. Calmodulina mediază efectul

calciului intracelular. Pasul final al stimulării colinergice este activarea H^+/K^+ – ATP-aza (fig. 1).

Anticolinergicele neselective au ca reprezentant natural atropina şi foladonul (0,250 mg alcaloizi totali din rădăcina de beladonă). Ultimul se administrează în doză de 3×1 tablete/zi. La acest grup s-au adăugat anticolinergicele sintetice: propantelina[R] (0,015 g bromură de propantelină/tabletă). Se administrează în doză de 3×1 tablete/zi.

Mecanism de acţiune: blochează neselectiv receptorii colinergici din stomac şi alte organe (50); scad cu 30% secreţia de HCl stimulată de alimente (50), iar secreţia bazală cu 50–60% (47, 48).

Sînt indicate în tratamentul ulcerului duodenal fără reflux gastro-esofagian. Din cauza stazei gastrice nu se recomandă în ulcerul gastric. Durata tratamentului este de 6–8 săptămîni. Rata vindecării ulcerului duodenal după 6 săptămîni de tratament este de 60–70%.

Din cauza efectelor secundare, indicaţiile sînt limitate. Ca efecte adverse sînt de reţinut: uscăciunea cavităţii bucale, tulburări de vedere, retenţie urinară, creşterea vîscozităţii secreţiilor bronşice, întîrzie evacuarea gastrică, scad presiunea sfincterului esofagian inferior, accentuînd pirozisul.

Anticolinergicele selective. Prin cercetări recente, s-a descoperit o nouă clasă de agenţi antimuscarinici, care interacţionează selectiv cu receptorii M_1 situaţi pe celula parietală. Există şi cercetări prin care se susţine interacţiunea cu receptorii M_1 de pe neuronii colinergici postganglionari din stomac (50). Reprezentantul acestei clase este pirenzepina (G a s t r o z e p i n[R] – 25 mg/tabletă). Are o structură triciclică, puternic hidrofilă şi traversează bariera hemato-encefalică în cantităţi nesemnificative. Inhibă secreţia de HCl într-o proporţie similară cu anticolinergicele neselective, dar nu influenţează motilitatea gastrică şi esofagiană. Doza este de 100–150 mg/zi, repartizată în 3 prize. Peste această doză apar efecte secundare, similare cu cele întîlnite la anticolinergicele neselective, întrucît inhibă şi receptorii M_2. Doza poate fi repartizată astfel: 2 × 25 mg (dimineaţa şi la prînz) şi 50 mg seara. Se citează şi doze mai mari: 3 × 150 mg/zi. Obişnuit se foloseşte: 3 × 50 mg/zi.

Se indică preferenţial în ulcerul duodenal, chiar dacă se asociază cu reflux gastro-esofagian. Durata tratamentului este de 4–8 săptămîni.

Rata vindecării ulcerului duodenal la 4 săptămîni este de 33–92%, iar pentru ulcerul gastric 65–87% (47). Această variaţie mare se explică prin folosirea unor doze diferite. Majoritatea cercetărilor raportează o rată de vindecare a ulcerului duodenal după 4 săptămîni de tratament, în jur de 70% (51,52, 53).

Pirenzepina se poate asocia cu blocanţi ai receptorilor H_2, asociere preferată la bolnavii cu hipersecreţie de HCl, sindromul Zollinger-Ellison şi în ulcerele refractare la antagoniştii H_2.

Recent s-a descoperit un analog de pirenzepină, ce are o capacitate antisecretorie de 10–25 de ori mai mare decît pirenzepina. Noul produs este T e l e n z e p i n a. În doză de 3 mg/zi, seara, rata vindecării ulcerului duodenal după 4 săptămîni de tratament este de 67,3% (56).

Uscăciunea mucoasei bucale interesează 20% din pacienţi, iar tulburările de vedere 0,7% (56).

2. Antagoniştii receptorilor H_2. Prin descoperirea în 1972 de către Black a posibilităţii blocării receptorilor H_2, iar în 1976 a cimetidinei, tratamentul ulcerului gastric şi duodenal a fost „revoluţionat" şi s-a schimbat evoluţia bolii ulceroase.

Histamina este un puternic stimulator al secreţiei de HCl. Este produsă în celulele mastocite, situate în vecinătatea celulelor parietale. Prin activarea receptorilor H_2 de către histamină sau alţi agonişti, creşte cantitatea de adenil-ciclază din celulă, iar într-o etapă următoare, cAMP. Pasul final este activarea H^+/K^+ – ATP-azei ce determină secreţia de H^+ în lumenul gastric (fig. 1).

Secreţia acidă stimulată de histamină poate fi modificată farmacologic şi fiziologic, acţionind la două nivele: a) la nivelul membranei, prin blocarea receptorilor H_2; b) intracelular de către prostaglandine şi somatostatin. Receptorii H_2 sînt blocaţi de: cimetidina (ce are în structura sa un inel de tip imidazol); ranitidina (inel furan); famotidina (inel tiazol); roxatidina (inel piperidinic). Antagoniştii receptorilor H_2 acţionează competitiv cu histamina endogenă şi pot fi „desprinşi" de pe receptori cînd histamina este în exces (6).

Prostaglandinele şi somatostatina care interacţionează cu celula parietală prin receptori specifici pot modifica răspunsul celulei stimulată de histamină. Se ştie că adenil-ciclaza are două subunităţi: stimulatorie şi inhibitorie. În timp ce histamina activează subunitatea stimulatorie, prostaglandinele şi somatostatina activează subunitatea inhibitorie şi astfel se previne formarea de cAMP, iar în cele din urmă generarea de H^+ (fig. 1) (54,55).

C i m e t i d i n a (T a g a m e t[R], H i s t o d i l[R]) în doză unică de 800 mg administrată seara, reduce secreţia nocturnă de HCl cu 63%, iar cea din cursul zilei următoare cu 25%. Doza terapeutică este de 800–1200 mg/zi. Poate fi administrată într-o singură priză (seara) sau divizată în 2–3–4 prize/zi cu doza maximă seara. În ulcerul refractar se poate ajunge la 2 g/zi. Rata cicatrizării ulcerului duodenal după 6 săptămîni de tratament este de 73–84%, iar a ulcerului gastric de 66–90% (47).

Există studii prin care se dovedeşte că administrată în doză unică, seara, 400–800 mg, se obţine o rată a vindecării ulcerului apropiată de schema terapeutică cu 2–3 doze/zi (6, 47). Această strategie de tratament creşte complianţa bolnavilor.

Se elimină nemetabolizată prin urină, în procent de 50–70%.

Interacţionează cu: warfarina, fenitoin, lidocaina, betablocante, teofilina, benzodiazepinele, reducînd metabolizarea acestora şi creşte efectul carbamazepinelor (49). Antiacidele scad absorbţia cimetidinei (49).

Cimetidina are slabe proprietăţi antiandrogenice prin „dislocarea" testosteronului de pe receptorii specifici. Prin acţiunea antiandrogenică, se explică ginecomastia şi interferarea cu funcţia sexuală. Acest efect secundar apare după tratamentul de lungă durată sau în situaţiile ce reclamă doze mari. Administrată intravenos, în doză terapeutică, creşte nivelul seric al prolactinei. Alte efecte secundare ale cimetidinei: hepatita colestatică, leucopenia, trombopenia, agranulocitoza, nefrita interstiţială. Apar cu o incidenţă de 1–3 la 100000 pacienţi trataţi (6, 47, 60). Efectele secundare se explică prin legarea cimetidinei de citocromul P-450, care diminuă cu 30–40% metabolizarea.

R a n i t i d i n a (Z a n t a c[R]) este de 5 ori mai activă decît cimetidina. În doze de 2 × 150 mg/zi scade secreţia bazală de HCl cu 69%. Se administrează în doză de 300 mg/zi în două prize (2 × 150 mg/zi) sau în doză unică seara. Cu această doză, după 6 săptămîni de tratament, ulcerul duodenal se vindecă la 74–96%, iar ulcerul gastric la 59–88% (47, 57, 58, 59).

Aproximativ 50% se elimină prin urină (6). Nu are proprietăţi antiandrogenice ca cimetidina, iar interacţiunea cu metabolismul altor medicamente este minimă. Rantidina nu are afinitate pentru citocromul P–450.

Costul tratamentului este de 1,5 $ S.U.A./zi.

Famotidina (Peptidin[R], Pepdul[R], Pepcid[R], Pepdine[R], Tamin[R], Gastridin[R], Peptan[R]) este un blocant al receptorilor H_2, de 4 ori mai activă decît Ranitidina. În doză de 2 × 20 mg/zi asigură după 2 săptămîni de tratament o vindecare a ulcerului duodenal de 42–57%, după 4 săptămîni de 73–83%, iar la 8 săptămîni, de 94–97% (61, 62). Administrată într-o singură doză, 40 m seara, realizează la 2 săptămîni o rată a vindecării ulcerului duodenal de 40–46%, la 4 săptămîni 73–75%, iar la 8 săptămîni 87–92% (61, 62). În doză mai mare, 2 X 40 mg/zi, vindecarea ulcerului duodenal la 8 săptămîni de tratament este de 93–100% (61, 62).

Doza curentă folosită în tratamentul ulcerului duodenal este de 40 mg/zi, administrată într-o singură priză, de preferat seara. Durata tratamentului: 4–8 săptămîni. Se elimină prin urină, aproximativ 50% din doza administrată. Efectele secundare sînt minime.

Roxatidina (Roxit[R], Roxane[R]) este un derivat de piperidină cu înaltă selectivitate pentru receptorii H_2, de 6 ori mai activă decît cimetidina și aproximativ egală cu ranitidina. Roxatidina în doze de 150 mg/zi corespunde cu 300 mg ranitidină. În doză de 150 mg într-o singură priză, seara, inhibă secreția nocturnă de HCl cu 75–83% (64). La doza de 2 × 75 mg/zi, rata vindecării ulcerului duodenal după 6 săptămîni de tratament este de 93,5%, iar dacă se administrează într-o singură doză (150 mg/zi, seara), de 85,5% (63). Ulcerul tratat cu 2 × 75 mg/zi se vindecă după 6 săptămîni de tratament în proporție de 84%, iar cînd se folosește doza unică (150 mg, seara) cicatrizarea apare la 86% (65).

Din analiza acestor cercetări rezultă că doza medie este de 150 mg/zi repartizată în 1–2 prize. Durata tratamentului: 4–8 săptămîni.

Substanța se elimină prin urină în procent de 50–90%. Incidența efectelor secundare este 5,6–14,6%, incidență ce poate crește dacă se prelungește durata tratamentului. Dintre acestea sînt de reținut: cefaleea, diareea, astenia, constipația, grețurile etc. (63).

Nizatidina (Gastrax[R], Nizax[R]) se administrează în doză de 300 mg/zi (2 × 150 mg sau doză unică 300 mg, seara). După 100 mg secreția acidă nocturnă scade cu 73%, iar după 300 mg cu 80–90% (6).

Rata vindecării ulcerului duodenal la 4 săptămîni de tratament este apreciată în cazul celor două strategii de: 68%, respectiv 67% (47). Într-un alt studiu, doza de 300 mg/zi seara asigură o vindecare a ulcerului duodenal în 81% din cazuri după 4 săptămîni de tratament și 91% la 8 săptămîni. Durata tratamentului este de 4–8 săptămîni. Sînt studii ce remarcă existența unei relații între gradul inhibiției nocturne a secreției de HCl și rata vindecării ulcerului. O inhibiție sub 50–60% realizează o vindecare similară cu placebo (66, 67). Antagoniștii receptorilor H_2 ce inhibă secreția nocturnă de HCl cu peste 90% asigură și o vindecare a ulcerului, în aproximativ 85-95% din cazuri (67).

Efectul antisecretor este în ordine următorul: cimetidina $<$ nizatidina $=$ ranitidina $\leq$ roxatidina $<$ famotidina.

Inhibarea secreției de HCl pentru o perioadă lungă (luni sau ani) poate avea unele consecințe. Aclorhidria favorizează popularea bacteriană a stomacului și a segmentelor subiacente. Concentrația de nitrozamine crește în sucul gastric. În cerce-

ţările noastre am observat o creştere semnificativă a nitriţilor din sucul gastric provenit de la bolnavii cu aclorhidrie şi cancer gastric (68). Hipergastrinemia secundară aclorhidriei conduce la creşterea densităţii celulelor ECL (enterochromaffin-like cells) şi a tumorilor derivate din acestea (69). Cînd durata tratamentului antisecretor este de 4–8 săptămîni, aceste consecinţe rămîn simple ipoteze teoretice.

3. **Antigastrinicele.** Întrucît pe celula parietală sînt şi receptori pentru gastrină, s-a urmărit efectul terapeutic al blocării acestora.

P r o g l u m i d u l, este un antigastrinic ce a trezit speranţe, dar care nu s-au dovedit îndreptăţite în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal.

U r o g a s t r o n a ş i s e c r e t i n a au şi efecte antigastrinice, dar cercetările efectuate nu au ajuns la concluzia utilizării lor în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal.

4. **Beta-blocantele** au fost mult timp contraindicate în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal, mai mult, au fost considerate ca factori de risc pentru hemoragia digestivă superioară de etiologie ulceroasă. Acţiunea agoniştilor beta-adrenergici asupra secreţiei de HCl este raportată diferit (70). Majoritatea cercetărilor converg spre rezultatul stimulării beta-adrenergice a secreţiei de HCl şi gastrină (70, 71). La bolnavii cu ulcer duodenal, propanololul realizează aclorhidrie bazală la 29% din cazuri, scade secreţia bazală de HCl cu 67% la 35% din bolnavi, nu o modifică la 30% şi o creşte la 5% (70). După stimularea cu histamină, propanololul scade secreţia de HCl cu 60% la 52% din bolnavi şi o creşte cu 45% la 48% din pacienţi (70). În doză de 1,5–2 mg/kg corp/zi, propanololul realizează la 4 săptămîni de tratament o vindecare a ulcerului duodenal în 88% din cazuri (70).

Indicaţiile tratamentului cu beta-blocante rămîn totuşi limitate la bolnavii ce au şi alte boli asociate ulcerului: hipertensiune arterială, sindrom cardiac hiperkinetic şi ciroză hepatică.

b) **MEDICAŢIA ANTIENZIMATICĂ** include două clase de medicamente: blocante ale anhidrazei carbonice şi inhibitorii pompei de hidrogen (H^+/K^+ – ATP-aza).

1. **Blocante ale anhidrazei carbonice.** După descoperirea anhidrazei carbonice, enzimă ubiquitară în organism, s-a demonstrat că este bine reprezentată în stomac, unde catalizează reacţia de hidratare a bioxidului de carbon ($CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$), reacţie din care se obţine H^+ şi ionul bicarbonic.

A c e t a z o l a m i d a (U l c o s i l v a n i l[R]), diuretic, inhibă anhidraza carbonică. Pornindu-se de la această realitate, s-a verificat efectul substanţei asupra secreţiei de HCl şi a ratei vindecării ulcerului gastric şi duodenal (72). S-a demonstrat că acetazolamida inhibă secreţia bazală de HCl în ulcerul duodenal (6,82 ± 1,84 mEq/h la 0,36 ± 0,29 mEq/h) şi ulcerul gastric (2,53 ± 0,48 mEq/h la 0,10 ± 0,06 mEq/h) (72). După stimularea cu histamină, acetazolamida inhibă secreţia de HCl într-o manieră similară cu cea bazală.

Doza terapeutică este de 25 mg/kg corp/substanţă activă/zi (o tabletă Ulcosilvanil conţine 400 mg acetazolamidă) repartizată în 3 prize. Durata tratamentului este de 3–4 săptămîni (72). În ulcerul gastric, nişa dispare după 10–18 zile de tratament la 99% din bolnavi, iar în ulcerul duodenal după 21 zile nişa dispare la 95% (72). Într-un alt studiu s-a constatat că ulcerul gastric se cicatrizează după 25 zile de tratament la 82% din cazuri, iar ulcerul duodenal la 95% (73).

Substanța se elimină pe cale urinară.

Manifestările secundare interesează 31% din bolnavi și încep în primele zile de tratament (73). În ordinea incidenței, apar: parestezii, poliurie, colică renală, astenie, somnolență, cefalee, hipotensiune arterială etc.

2. **Inhibitorii H^+/K^+ – ATP-azei** (pompa de protoni). În 1973, cercetătorii americani au descoperit în celula parietală o enzimă ce reprezintă etapa finală a secreției de HCl indiferent de stimulul inițial (fig. 1). Aceasta a fost denumită „pompă de acid", astăzi cunoscută ca fiind H^+/K^+ – ATP-aza. Fiecare celulă conține peste 1000 milioane de astfel de enzime. Cînd celula parietală este în repaus, ATP-aza este localizată la extremitatea bazală a celulei. Prin stimulare, enzima se deplasează spre extremitatea apicală. Enzima este formată din 2 subunități proteice: subunitatea alfa, cu rol catalitic, și subunitatea beta, cu rol stabilizator (74).

După aproximativ douăzeci de ani de cercetări, s-a născut o m e p r a z o l u l, derivat benzimidazol, cel mai puternic antisecretor cunoscut pînă în prezent.

O m e p r a z o l u l (L o s e c[R], A n t r a[R]) blochează H^+/K^+ – ATP-aza și astfel inhibă eliberarea H^+ în lumenul gastric. Fenomenul este reversibil. În doză de 20 mg/zi (doză unică) secreția de HCl scade cu 90% pe durata a 24 ore sau chiar mai mult. La o săptămînă de la întreruperea tratamentului, există încă o inhibiție cu 26% a secreției de HCl. În doză de 40–60 mg/zi, secreția de HCl este inhibată cu 100% (76). Doza terapeutică este de 20–40 mg/zi, în două prize (2 × 20 mg/zi) sau în doză unică (47). La doza de 20 mg/zi, după 2 săptămîni de tratament se asigură o rată a vindecării ulcerului duodenal și ulcerului gastric de 63–83%, iar după 4 săptămîni 90–97%, la 8 săptămîni ajungînd la 100% (75, 77, 78). În doză de 40 mg/zi (doză unică) vindecarea ulcerului duodenal și gastric poate interesa 100% din bolnavi (77).

Gastrina serică crește după tratament cu omeprazol și revine la valorile inițiale la întreruperea tratamentului. Hipergastrinemia determină proliferarea celulelor endocrine gastrice (vezi antagoniștii receptorilor H_2). Durata tratamentului este de 4–6 săptămîni.

L a n s o p r a z o l este un substituent al derivaților benzimidazol, ce este convertit în mediul acid la nivelul canaliculelor din celulele parietale în sulphenamidă (derivat activ) care se leagă de grupul sulfidril al H^+/K^+ – ATP-azei, pe care o inhibă (79). Structural, seamănă cu omeprazolul. Deoarece este instabil în mediul acid, se administrează în capsule enterosolubile. Concentrația serică maximă se realizează la 2 ore după administrarea a 30 mg. Concentrația serică nu se corelează cu activitatea antisecretorie, deoarece inhibarea HCl se menține și cînd în ser nu se poate detecta substanța (79). Inhibiția secreției de HCl este de 80% după doza inițială și 90% după 7 zile de tratament cu aceeași doză. Lansoprazolul inhibă și secreția de pepsină. În doză de 30 mg/zi, dimineața, timp de 7 zile, inhibă pepsina cu 42–58% și cu 67–88% dacă se administrează seara (80).

Doza zilnică de lansoprazol este de 30 mg, administrată seara sau dimineața. Este aceeași pentru ulcerul gastric și ulcerul duodenal. Durata tratamentului este de 2–4 săptămîni pentru ulcerul duodenal și 4–8 săptămîni pentru ulcerul gastric.

Rata vindecării ulcerului duodenal (în doză de 30 mg/zi) la 2 săptămîni este de 36–78%, iar la 4 săptămîni de 89–96%, a ulcerului gastric de 21–27%, respectiv

50–70%, iar la 8 săptămîni de 87–96% (79). Cînd ulcerul nu se vindecă după 6–8 săptămîni, doza se creşte la 60 mg/zi.

Lansoprazolul este bine tolerat pe termen scurt. Efectele secundare interesează sub 2% (cefalee, greţuri, erupţii cutanate).

3. Alte medicamente cu proprietăţi antisecretorii

T r i m i p r a m i n a, antidepresor triciclic, s-a dovedit a avea şi proprietăţi antiulceroase. Mecanismul de acţiune pare a fi de tip anticolinergic. Doza este de 25–50 mg/zi. Rata vindecării ulcerului duodenal la 6 săptămîni de tratament este de 55–86%. Rezultatele sînt contradictorii.

I n h i b i t o r i i p e p s i n e i (D e p e p s e n^R) reduc secreţia de pepsină. Utilizarea lor în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal este justificată numai teoretic. Pînă în prezent nu s-a impus în tratamentul bolii ulceroase.

III. MEDICAŢIA PROTECTOARE

•

În acest grup sînt incluse mai multe clase de medicamente, ce acţionează prin mecanisme diferite, unele avînd secundar şi proprietăţi antisecretoare. Termenul de „protector" se referă la capacitatea substanţelor de a proteja structurile barierei mucoasei gastrice faţă de factorii exo- sau endogeni.

1. **Prostaglandinele** sînt substanţe endogene ce au ca precursori acizii arahidonic şi linoleic. Utilizarea lor în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal se justifică dat fiind proprietăţile de citoprotecţie (vezi Patogeneza ulcerului gastric şi duodenal). Preparatele cunoscute astăzi sînt derivaţi ai prostaglandinei E.

E n p r o s t i l^R, derivat de prostaglandina E_2, se administrează în doză de 2 × 35 μg/zi. După 4 săptămîni de tratament asigură vindecarea ulcerului duodenal la 86% din cazuri (89). Preparatul are şi proprietăţi antisecretoare, reducînd secreţia de HCl cu 33%.

M i s o p r o s t o l (C y t o t e c^R), derivat sintetic de prostaglandina E_1, se găseşte sub formă de tablete de 200 şi 400 μg. Doza este de 800 μg/zi, repartizată în 2 sau 4 prize. Rata vindecării ulcerului gastric şi duodenal după 4 săptămîni de tratament este de 72%, respectiv 75% (81).

R i o p r o s t i l^R în doză de 600 μg/zi, seara, inhibă semnificativ secreţia de HCl, realizînd cicatrizarea ulcerului duodenal în 85% din cazuri, după 4 săptămîni de tratament (90). Se administrează în 1 sau 2 prize (2 × 300 μg).

A r b a p r o s t i l^R 600 μg/zi şi T i m o p r o s t i l^R 300 μg/zi asigură cicatrizarea ulcerului duodenal şi gastric după 4 săptămîni de tratament la 67%, respectiv 58 % (91).

Teoretic, în baza mecanismelor de acţiune, prostaglandinele ar trebui să fie utilizate în prevenirea recurenţei ulcerului. În practica terapeutică nu şi-au dovedit eficacitatea. Se utilizează preferenţial la bolnavii ce au asociat ulcerului afecţiuni ce

necesită tratament cu antiinflamatoare (82, 83). La majoritatea preparatelor derivate din prostaglandine apare ca efect secundar diareea. Prezența unor suferințe gastro-intestinale ce evoluează cu diaree, contraindică folosirea prostaglandinelor în tratamentul ulcerului.

2. **Sucralfatul** (Ulcogant[R], Andapsin[R], Carafate[R]) este o sare de Al cu sucroză. Efectul antiulceros se explică prin mai multe mecanisme: a) formarea unei bariere protective la suprafața ulcerului (complex medicament-proteine); b) legarea și inactivarea pepsinei; c) legarea și inactivarea acizilor biliari; d) stimularea sintezei prostaglandinelor endogene; e) acțiune antibacteriană (nu pe Helicobacter pylori); f) tamponează HCl (un gram sucralfat tamponează 2, 5 mmol); g) reduce retrodifuziunea H^+; h) interacționează cu factorul epidermal de creștere (84, 85, 86).

Factorul epidermal de creștere este sintetizat în glandele salivare și ajunge în stomac odată cu saliva. Intragastric, la *p*H-ul acid, factorul de creștere este „atașat" de sucralfat (85). Sucralfatul conținînd factorul de creștere, acoperă ulcerul cu o fină peliculă menținînd astfel un contact prelungit al factorului de creștere cu leziunea ulceroasă (85). Mecanismul de acțiune al factorului epidermal de creștere – vezi Patogeneza ulcerului gastric și duodenal.

Sucralfatul se prezintă sub formă de pungi de 1 g. Doza este de 4 × 1 g/zi, de preferință cu o oră înainte de masă (47). Se indică în tratamentul ulcerului duodenal și ulcerului gastric. Durata tratamentului este de 4–8 săptămîni. La 4 săptămîni de tratament, ulcerul duodenal se vindecă în 71% din cazuri (87), iar ulcerul gastric la 63% (88). După 8 săptămîni de tratament, ulcerul duodenal se vindecă la 86%, iar ulcerul gastric la 94% (87, 88). Nu are efecte sistemice, deoarece absorbția intestițială este minimă, 1–2%. Uneori poate induce constipația. Reduce absorbția tetraciclinei (49).

Costul tratamentului este de 1,10 $ S.U.A./zi.

3. **Carbenoxolona** (Biogastrona[R], Duodenogastrona[R]) este un derivat al acidului glycirizinic. Acționează prin: a) stimularea sintezei de mucus; b) stimularea sintezei de prostaglandine; c) prelungește durata de viață a celulelor epiteliale; d) reduce exfolierea celulelor (47).

Doza este de 3 × 100 mg/zi, timp de o săptămînă, apoi 3 × 50 mg/zi. După 6 săptămîni de tratament, ulcerul duodenal se cicatrizează la 65–75% din bolnavi (92, 93). Ulcerul gastric se cicatrizează după 4 săptămîni în 55%, iar după 8 săptămîni 68%. Durata tratamentului este de 4–8 săptămîni.

La apariția sa, carbenoxolona reprezintă o mare speranță pentru pacienți. Indicațiile sînt însă limitate din cauza efectelor secundare: retenție hidro-salină, hipokaliemie, hipertensiune arterială (47). Pentru a combate aceste reacții adverse ar trebui asociată spironolactona, ceea ce ar conduce la un preț de cost accesibil pentru puțini bolnavi.

4. **Bismutul coloidal** își exercită acțiunea antiulceroasă prin mecanismele: a) formarea unui film protector pe suprafața ulcerului și prevenirea contactului cu factorii de agresiune intraluminali; b) stimularea sintezei locale de prostaglandine; c) stimularea sintezei de glicoproteine neutre; d) favorizează reepitelizarea ulcerului; e) antibacterian (bactericid) față de Helicobacter pylori (94, 95).

Preparatul cel mai utilizat este D e-N o l® (subcitrat de bismut coloidal, 120 mg trioxid de bismut/tabletă). Este absorbit în cantităţi extrem de mici. Acţionează local. Se indică în ulcerul duodenal şi ulcerul gastric. Doza este de 2×2 tablete/zi, cu 30 minute înainte de masa de dimineaţă şi prînz. Durata tratamentului este de 4–8 săptămîni. Rata vindecării ulcerului duodenal la 4 săptămîni de tratament este de 70–96%, iar la 6–8 săptămîni de 74–100% (47). Rata recurenţei după un an de la tratament este cea mai scăzută, 10–20% (95).

Efectele secundare ale preparatelor de bismut sînt mai degrabă de tip „cosmetic": coloraţia brun-negricioasă a limbii, a gingiilor şi a dinţilor (efect tranzitoriu). Materiile fecale sînt de culoare neagră, necesitînd uneori diferenţierea de melenă.

Bismutul este reţinut mult timp în celulele epiteliale ale mucoasei gastrice. În urină se poate doza şi la 14 zile de la întreruperea tratamentului.

IV. MEDICAŢIA ANTIBACTERIANĂ

Există astăzi argumente multiple privind implicarea bacteriei Helicobacter pylori în ulcerogeneză. Vindecarea ulcerului şi prevenirea recurenţei presupune eradicarea infecţiei. În literatură se folosesc doi termeni: clearance-ul şi eradicarea bacteriei, utilizaţi deseori în mod greşit.

C l e a r a n c e-u l bacteriei Helicobacter pylori se defineşte ca absenţa microorganismului din fragmentul de biopsie gastrică la sfîrşitul tratamentului.

E r a d i c a r e a bacteriei se defineşte ca absenţa acestui microorganism în fragmentul de mucoasă gastrică biopsiată pentru cel puţin o lună de la întreruperea tratamentului.

Scopul tratamentului antibacterian este eradicarea bacteriei Helicobacter pylori. Studii in vitro şi in vivo arată că bacteria este sensibilă la o multitudine de antibiotice: amoxicilina, doxicilina, eritromicina, tetraciclina, ofloxacin, penicilina, rifampicina, spiramycina, josamicina, bacampicilina, ciprofloxacina, cephalexin, cefoxitin, gentamicina etc. Pe lîngă antibiotice există şi alte substanţe cu efect bactericid pe Helicobacter pylori: metronidazol, furazolidon, De-Nol, Pepto-Bismol (subsalicilat de bismut) (96, 97, 98). Cînd alegem antibioticele trebuie să ţinem seama că la majoritatea, activitatea antibacteriană scade la *p*H-ul acid. De la această regulă fac excepţie: tetraciclina, nitrofurantoinul şi metronidazolul. Efectul antibacterian creşte prin asociere cu medicamentele antisecretorii.

Efectul antiacidelor, antisecretoarelor şi medicamentelor protectoare, asupra bacteriei Helicobacter pylori sînt neconvingătoare (96). Pînă în prezent s-a acumulat o experienţă mai mare cu: amoxicilina, furazolidon, metronidazol, nitrofurantoin, tetraciclină şi De-Nol.

Durata tratamentului variază între 2–4 săptămîni (96, 97). Iniţial s-a încercat eradicarea infecţiei prin m o n o t e r a p i e. Rezultatele nu au fost satisfăcătoare, după cum rezultă din tabelul 1 (96, 97, 98).



Tabelul 1

Medicamentul	Doza/zi	Durata tratamentului (săptămîni)	Clearance %	Eradicare %
Furazolidon	400 mg	2	93	44
Nitrofurantoin	400 mg	2	79	22
Amoxicilină	1 g	8	91	0
Ciprofloxacin	2×500 mg	2	64	–
Ofloxacin	2×200 mg	3	–	8
Eritromicină	4×500 mg	3	7	–
De-Nol	4×120 mg	4	45	15
De-Nol	4×120 mg	8	100	–
Pepto-Bismol	3×900 mg	4	47	18

Dubla şi tripla asociere s-a dovedit mai eficace în eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori (96, 97, 98) (tabelul 2).

Tabelul 2

Asocierea medicamentoasă	Doza/zi	Durata tratamentului (săptămîni)	Clearance %	Eradicare %
De-Nol + Tinidazol	4×120 mg 2×500 mg	8 10 zile	74	70
Pepto-Bismol + Metronidazol Amoxicilină	3×600 mg 3×500 mg 3×500 mg	2 2 2	100	90
De-Nol + Amoxicilină	4×120 mg 3×375 mg	4 4	90	40
Pepto-Bismol + Ofloxacin	3×600 mg 2×200 mg	4 4	79	33
De-Nol + Tetraciclină Metronidazol	4×120 mg 4×500 mg 4×200 mg	4 4 10 zile	–	94
Metronidazol + Furazolidon	3×250 mg 3×100 mg	3 3	70	–

Bismutul sub formă de subcitrat şi subsalicilat acţionează printr-un mecanism diferit de cel al antibioticelor. Metronidazolul potenţează acţiunea bismutului şi amoxicilinei.

Rata vindecării ulcerului sub tratament cu De-Nol după 4 săptămîni este de 50–89% (99). Există autori ce au tratat ulcerul duodenal cu medicamente ce au numai acţiune antibacteriană. Exemplu: furazolidon – vindecare 73% (100) şi metronidazol – vindecare 76% (101). Rata vindecării ulcerului tratat cu antibacteriene este aproape similară cu cea de la antisecretorii şi antiacide. Recurenţa ulcerului după 12 săptămîni

de tratament, dar cu Helicobacter pylori pozitiv este de 84%. Cînd se realizează eradicarea infecţiei, recurenţa este de numai 21% (95).

S-a descris rezistenţa bacteriei la diferite antibacteriene: ciprofloxacin, ofloxacin, metronidazol, rifampicină şi tinidazol (96). Există o diferenţă în ce priveşte rezistenţa la metronidazol. Dacă în ţările europene este de 8–27%, în Zair rezistenţa la metronidazol ajunge la 84% (103).

Amoxicilina 2×1 g/zi timp de două săptămîni şi omeprazolul 2×40 mg/zi asigură vindecarea ulcerului duodenal în 100%, iar eradicarea bacteriei după 18 luni de tratament în 93% (103). Această combinaţie asigură cea mai mare rată a vindecării ulcerului şi eradicării infecţiei.

Efectele secundare sînt expresia fiecărui antibiotic folosit. Se citează cazuri (şi am observat şi noi) de apariţie a candidozei bucale şi esofagiene ce reclamă asocierea de stamicin sau alte antifungice.

V. MEDICAŢIA PROKINETICĂ

La nivelul stomacului există anomalii motorii ce interesează: tonusul muscular, amplitudinea undelor peristaltice şi coordonarea funcţională între segmentele invecinate. Aceste tulburări motorii induc reflux duodeno-gastric, stază gastrică şi reflux gastro-esofagian

Activitatea fibrelor musculare din peretele gastric poate fi stimulată prin: a) medicamente direct colinomimetice; b) medicamente indirect colinomimetice; c) antagonişti ai receptorilor dopaminei. Aceste medicamente, din clase diferite, ce au ca numitor comun stimularea motilităţii digestive, constituie un grup cunoscut sub denumirea de prokinetice.

1. Prokinetice direct colinomimetice acţionează pe receptorii colinergici. Reprezentantul acestei clase este b e t a n e c o l u l (M u s c a r a n[R]) ce reacţionează cu receptorii muscarinici. Are şi efecte extradigestive. Creşte rata evacuării gastrice şi presiunea sfincterului esofagian inferior. Avînd în vedere mecanismul de acţiune se utilizează preferenţial în esofagita de reflux. Se administrează pe cale orală sau subcutanat. Doza pe cale orală este de 100 mg/zi repartizată în 4 prize (4×25 mg/zi) înainte de masă cu 30 de minute. Subcutanat se administrează în doză de 2,5–5 mg cu 15–20 minute înainte de masă.

Efecte secundare: salivaţie, roşeaţa feţei, bronhospasm, diaree, dureri abdominale colicative, creşterea secreţiei HCl. Din cauza efectului secretor nu se poate folosi în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal.

2. Prokinetice indirect colinomimetice acţionează prin stimularea eliberării acetilcolinei din plexul mienteric şi posibil prin blocarea receptorilor serotoninici de tip 2, fără a interacţiona cu sistemul dopaminergic.

C i s a p r i d a (A l i m i x-5[R], P r e p u l s i d[R], P r o p u l s i n[R]) este reprezentantul acestei clase şi cel mai nou prokinetic. Este indicată în ulcerul gastric asociat cu reflux gastro-esofagian şi duodeno-gastric şi în ulcerul duodenal asociat

cu reflux gastro-esofagian și esofagită. Se administrează pe cale orală, injectabilă (i.m. și i.v.) și rectală. După administrarea orală concentrația plasmatică maximă se realizează la 1–2 ore, iar după administrarea i.m. la 20–30 de minute. Se prezintă sub formă de tablete de 5 și 10 mg, suspensie (1 mg/ml) și soluție injectabilă, fiole de 5 și 10 mg. Doza este de 5–10 mg de 3–4 ori pe zi, cu 15–20 de minute înainte de masă.

Efectele secundare apar la 13% din bolnavii tratați, dar sînt nesemnificative din punct de vedere al gravității. Sînt de reținut: diareea, durerile abdominale, cefaleea. Rata de absorbție a cisapridei crește cînd se administrează concomitent cu cimetidină.

3. **Antagoniști ai receptorilor dopaminei.** Reunesc în principal două medicamente:

Metoclopramida (Reglan^R, Primperan^R, Maxeran^R) este un derivat de procaină ce acționează blocînd receptorii dopaminergici centrali și periferici. În acest fel crește peristaltismul esofagian și tonusul sfincterului esofagian inferior, crește rata evacuării gastrice. Se indică în ulcerul gastric asociat cu reflux duodeno-gastric și esofagită și în ulcerul duodenal asociat cu esofagită. Se găsește sub formă de tablete de 10 mg și fiole de 10 mg/fiolă. Se administrează pe cale orală în doză de 3–4 × 10 mg/zi cu 30 de minute înainte de masă. Preparatul injectabil se administrează intramuscular sau intravenos. După 2–3 săptămîni de tratament efectul metoclopramidei asupra motilității gastrice se reduce. Efecte secundare: manifestări de tip extrapiramidal, fatigabilitate, anxietate, halucinații vizuale, secreție de prolactină, manifestări ce dispar la întreruperea tratamentului.

Domperidona (Motilium^R) este un blocant selectiv al receptorilor dopaminergici periferici, deoarece nu traversează bariera hemato-encefalică. Se indică în aceleași boli ca și metoclopramida. Se găsește sub formă de tablete de 10 mg și suspensie buvabilă ce conține 1 mg/ml. Doza este de 3–4 × 10 mg/zi, înainte de masă cu 30 de minute. Nu are efecte centrale. După 2–3 săptămîni de tratament efectul prokinetic scade. Dintre efectele secundare periferice sînt de reținut: congestia glandei mamare, galatoree, precum și tulburări menstruale, toate acestea dispărînd la întreruperea tratamentului.

ASOCIERI MEDICAMENTOASE

Boala ulceroasă are o patogeneză complexă. Pentru a acționa pe cît mai multe verigi patogenice se recurge la asocieri medicamentoase. Folosirea de combinații medicamentoase reprezintă un concept modern în medicină. Prin aceste combinații se urmărește efectul sinergic sau potențator al unor medicamente. Redăm în continuare cîteva astfel de asocieri.

1. Antiacide + anticolinergice: prin inhibarea motilității gastrice de către anticolinergice se prelungește contactul antiacidelor cu secrețiile stomacului.

2. Anticolinergice + antagoniștii receptorilor H_2; au efect sinergic. Ambele droguri se pot folosi în doze mai mici și astfel să reducă efectele secundare. Cimetidina 2×200 mg/zi + pirenzepina 3×25 mg/zi.

3. R a n i t i d i n a 2×150 mg/zi + S u c r a l f a t 2×1 g/zi; acționează pe verigi patogenetice diferite.

4. C i m e t i d i n a 1 g/zi + C a r b e n o x o l o n a 3×100 mg/zi o săptămînă, apoi 3×50 mg/zi. Combinația nu s-a dovedit superioară medicamentelor folosite izolat.

5. A n t i b a c t e r i e n e + a n t i s e c r e t o r i i (anticolinergice, antagoniști ai receptorilor H_2, omeprazol), pare a fi asocierea cea mai argumentată.

6. A n t i u l c e r o a s e + p r o k i n e t i c e la cazurile cu stază gastrică, reflux duodeno-gastric și gastro-esofagian.

PROFILAXIA RECURENȚELOR

Mijloacele de tratament de care dispunem astăzi permit vindecarea ulcerului gastric și duodenal în 4–8 săptămîni. Rămîne încă parțial rezolvată problema recurenței. În cursul unui an de la cicatrizare, recidivează 44–100% din cazurile cu ulcer duodenal (104) și 17–70% dintre cazurile cu ulcer gastric. La un an de la cicatrizare, recurența variază de la o țară la alta, după cum urmează: S.U.A. – 50%; Țările Scandinavice – 60%; Germania – 60%; Elveția – 65%; Olanda – 70%; Anglia – 70%; Irlanda – 75%; Italia – 75%; Australia – 90%; Africa de Sud – 90% (6).

Prevenirea recidivelor presupune identificarea tuturor factorilor endo și exogeni de risc și „inactivarea" lor. Mai frecvent, asociat cu recurența ulcerului s-au raportat următorii factori: a) fumatul; b) tineri de sex bărbătesc; c) vîrsta debutului sub 30 de ani; d) evoluția mai lungă (de 10 ani); e) antiinflamatoarele; f) hipersecreția de HCl; g) hipersecreția nocturnă de HCl; i) istoria familială; j) complicațiile anterioare; k) creșterea activității peptice; l) tratamentul inițial; m) Helicobacter pylori (106).

După tratamentul cu antagoniștii receptorilor H_2, recurența pare a fi mai mare (107). La 6 luni după tratament cu cimetidină și ranitidină, recurența ulcerului duodenal este de 43–70%, iar la 12 luni de 60–85% (99). Hipergastrinemia și rebound-ul post-terapeutic explică acest fenomen. După tratament cu bismut recurența este cea mai redusă, 20–25%. Eradicarea infecției cu Helicobacter pylori explică incidența mai scăzută după bismut. La bolnavii infectați cu Helicobacter pylori, ulcerul duodenal recidivează după un an la un procent de 74–88%, iar în cazurile în care s-a realizat eradicarea infecției, recidiva este de numai 14–40% (99).

Pentru prevenirea recurenței, astăzi se aplică trei strategii terapeutice: a) tratamentul pe termen lung; b) tratamentul la cerere (de necesitate – on demand therapy); c) tratamentul intermitent.

TRATAMENTUL CONTINUU PE TERMEN LUNG

Terapia pe termen lung se efectuează cu: antagoniști ai receptorilor H_2; medicamente protectoare; anticolinergice selective; prostaglandine și antiacide. Prin această strategie terapeutică se previne recurența și complicațiile. În tratamentul pe

termen lung doza utilizată se reduce la jumătate din doza zilnică normală. Exemplu: cimetidina – 400–800 mg/zi, seara; ranitidina – 150 mg/zi seara; famotidina – 20 mg/zi, seara; sucralfatul 1–2 g/zi; pirenzepina – 50 mg/zi; enprostil – 35 µg/zi, seara.

Prin tratamentul continuu timp de 9 ani cu blocanți ai receptorilor H_2, 80% din bolnavi rămîn asimptomatici, iar complicațiile apar numai la 1,4% (108). După un an de tratament continuu cu antagoniști ai receptorilor H_2, recurența ulcerului duodenal este de 25–35% (47). Sucralfatul administrat continuu timp de 6 luni previne recurența la 70–80%/47). Sub tratament cu enprostil timp de 6 luni, recurența ulcerului duodenal apare la 36%. Pirenzepina, pe termen lung asigură o protecție la 40–81% din bolnavii cu ulcer duodenal.

Tratamentul pe termen lung trebuie continuat cel puțin 10 ani. La întreruperea tratamentului după această perioadă, recurența ulcerului scade semnificativ.

Complianța bolnavilor la această schemă terapeutică este redusă, deși sub aspect economic este de preferat. Un studiu multicentric în Franța arată că tratamentul cu ranitidină 150 mg/zi timp de 12 luni costă 2056 FF/pacient, față de 2897 FF/pacient la cei tratați cu placebo (109). Această din urmă categorie a necesitat internări și concedii medicale repetate.

Tratamentul continuu pe termen lung presupune nu numai prevenirea recurenței, dar și aspecte ale riscului ce-l implică medicația luată ani de zile. Supresia acidă realizată de antisecretoare, teoretic ar putea avea cîteva consecințe: proliferarea florei bacteriene gastrice, hiperplazia celulelor endocrine, hipergastrinemia și dezvoltarea unor leziuni maligne. Dozele folosite pe termen lung (mai reduse) permit o secreție acidă ca răspuns la stimulii alimentari și astfel nu apar consecințele enumerate.

Tratamentul continuu de întreținere se aplică la pacienții cu risc de complicații (hemoragie), fumători, vîrstnici, frecvența mare a episoadelor dureroase, rezistența la tratamentele anterioare.

TRATAMENTUL INTERMITENT

Această strategie terapeutică este inițiată numai cînd se cunoaște diagnosticul. Tratamentul se efectuează în perioadele cu risc de activare a ulcerului (primăvara, toamna etc), chiar dacă bolnavul este asimptomatic. Pentru această strategie terapeutică pot fi utilizate oricare din medicamentele antiulceroase. De preferat sînt totuși antisecretoarele. În ce privește doza, există două orientări: a) doza maximă folosită în perioada activă a bolii; b) doză mai redusă, de obicei cea folosită în tratamentul continuu pe termen lung.

Durata tratamentului se suprapune perioadei cu risc. Dezavantajul metodei este că nu toți pacienții cunosc aceste perioade și nici factorii implicați în activarea bolii.

TRATAMENTUL DE NECESITATE (ON DEMAND THERAPY)

Această atitudine terapeutică constă în inițierea tratamentului de către bolnav la apariția primelor semne de activare a bolii. Medicamentele se administrează 4–5 zile pînă la dispariția simptomelor. În realitate, prin această schemă terapeutică

nu se previne recurenţa, se scurtează eventual perioada activă a bolii şi se reduce rata complicaţiilor. În cazul ulcerului gastric, periodic trebuie făcut un examen endoscopic, pentru a exclude un cancer gastric.

Doza corespunde perioadei active a bolii.

Printre factorii de risc ai recurenţei (poate cel mai important) este bacteria Helicobacter pylori. Profilaxia recidivei nu poate fi acceptată fără eradicarea infecţiei. Indiferent de mijloacele terapeutice de bază folosite, trebuie adăugate şi antibacteriene în dublă sau triplă asociere dacă bacteria Helicobacter pylori este prezentă. După eradicarea infecţiei este posibilă reinfecţia, ceea ce presupune controale repetate.

TRATAMENTUL ULCERELOR REFRACTARE

În ciuda arsenalului terapeutic existent, bogat şi de mare eficienţă, o parte dintre ulcerele gastrice sau duodenale nu răspund la tratament. Controalele endoscopice arată că pentru ulcerele duodenale corect tratate cu inhibitori de H_2, 5–10% nu se vindecă după 8 săptămîni (112). Aceste ulcere au căpătat denumirea de ulcere rezistente sau refractare.

Deşi cauza exactă a lipsei de răspuns terapeutic nu este cunoscută, cîţiva factori au fost totuşi individualizaţi: insuficienta inhibiţie a secreţiei de HCl, capacitatea ulcerogenă crescută a secreţiei gastrice, unele particularităţi ale ulcerului în ce priveşte dimensiunea, localizarea, morfologia, existenţa unor factori ulcerogeni externi (fumat, antiinflamatoare, prezenţa şi imposibilitatea eradicării bacteriei Helicobacter pylori), prezenţa unor complicaţii – stenoză duodenală etc.

De remarcat că uneori simptomatologia persistă, deşi ulcerul este cicatrizat. În aceste situaţii trebuiesc căutate cauzele simptomelor: refluxul gastro-esofagian sau duodeno-gastric, afecţiuni biliare sau pancreatice concomitente etc.

Dacă este vorba într-adevăr de un ulcer refractar, conduita terapeutică cunoaşte cîteva alternative:

– prelungirea tratamentului cu acelaşi medicament, dar cu creşterea dozelor;

– înlocuirea medicamentului cu un altul mai eficient din aceeaşi clasă (cimetidina cu ranitidina sau famotidina) sau din altă clasă (antiacide, anticolinergice etc);

– combinaţii medicamentoase (antagoniştii receptorilor H_2 + anticolinergice + antibacteriene);

– eradicarea infecţiei cu Helicobacter pylori;

– recurgerea la cel mai puternic antisecretor: omeprazolul;

– intervenţia chirurgicală.

Această din urmă alternativă se indică atunci cînd utilizarea mijloacelor amintite este ineficientă sau cînd sînt prezente complicaţii (stenoză, hemoragii). Alternativele propuse sînt valabile pentru ulcere duodenale.

Ulcerul gastric refractar presupune totdeauna revizuirea diagnosticului: endoscopie şi biopsii multiple, repetate în vederea excluderii unui cancer gastric. Chiar dacă biopsiile sînt repetat negative, după trei luni de la începutul tratamentului, intervenţia chirurgicală se impune dacă ulcerul gastric nu s-a cicatrizat.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDREW H. SOLL., *Peptic ulcer disease. Perspective on pathophysiology and therapy.* J. Clin. Gastroenterol., 1989, 11, (Suppl. 1) S_1–S_5.
2. FELDMAN M., RICHARDSON C.T., *Total 24-hour gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer.* Gastroenterology, 1986, 90: 540–544.

2 a. FODOR O., *Tratat elementar de medicină internă*, vol. II, Editura „Dacia" Cluj, 1974: 76–191.

3. GROSSMAN M.I., KIRSNER J.B., GILLESPIE I.E., *Basal and histalogstimulated gastric secretion in control subjects and in patients with peptic ulcer or gastric cancer.* Gastroenterology, 1963, 45: 14–26.
4. CHENG FCY., LAM SK., ONG G.B., *Maximal acid output to graded doses on pentagastrin and tits relation to parietal cell mass in chinese patients with duodenal ulcer,* Gut, 1977; 18: 827–833.
5. LAM S.K., ISENBERG J.I., GROSSMAN M.I. et al., *Gastric acid secretions is aboormally sensitive to endogenous gastrin released after peptone test meals in duodenal ulcer patients.* J. Clin. Invest. 1980; 65: 555–562.
6. CLASSEN M., DAMMANN H.G, SCHEPP W., *The ulcer patient in general practice* Hoechest 1991; 18–21.
7. TROIDL H., LORENZ W., ROHDE H. et al., *Histamine and peptic ulcer: a prospective study of mucosal histamine concentration in duodenal ulcer patients and in control subjects suffering from various gastrointestinal diseases.* Klin Wochenschr. 1976; 54: 947–956.
8. AISENBERG J.I., SPECTOR H., HOOTKIN L.A., et al., *An apparent exception to Schwartz dictum „No acid, no ulcer".* N. Engl. J. Med. 1971; 285: 620.
9. ANDREICA V., DUMITRAŞCU D., SASCA N. et al., *Pepsinogen I serum level and Helicobacter pylori infection.* Romanian Journal of Gastroenterology, 1992; 1: 12–15.
10. ANDREICA V., *Acţiunea ulcerogenă a refluxului duodeno-gastric.* Teză de doctorat. UMF Cluj, 1984.
11. ANDREICA V., DUMITRAŞCU D., POP I., *Modifications of the lipids fractions in the rat gastric mucosa indused by human duodenal juice* Rev. Roum. Biochim., 1987; 3: 211–215.
12. ANDREICA V., SUCIU A., DUMITRAŞCU D. et al., *Biochemical changes indused by Campylobacter pylori in the gastric juice.* Rev. Roum. Med. – Med. Int. 1990; 2: 145–152.
13. ODERDA G., FIOCCA R., VILLANI L. et al., *Antral gastrin cell hyperplazic in childhood. H. Pylori gastritis.* Irish. Journal Medical Science. 1992; 161 (suppl. 10): 10-(abstract).
14. BRADY III C.E., HADFIELD T.L., HYATT J.R. et al., *Acid secretion and serum gastrin levels in individuals with Campylobacter pylori.* Gastroenterology, 1988; 94: 923–927.
15. RAWS E.A.J., TYTGAT G.M.J., *Influence of Campylobacter pylori associated gastritis on gastric emptyng.* In: Campylobacter pylori. Amsterdam, 1989; 123–124.
16. WYATT J.I., *Campylobacter pylori, duodenitis and duodenal ulceration.* In: Campylobacter

pylori and gastro-duodenal disease. Eds.: Rathbone B.J. and Heatley R.V. Blackwell Scientific Publications Oxford London 1989: 117-124.
17. O' CONNOR H.J.. and AXON ATR.. *Campylobacter pylori, gastric ulceration and post operative stomac.* In: Campylobacter pylori and gastro-duodenal disease. Rathbone B.J and Heatley R.V. Blackwel Scientific Publications Oxford London 1989: 125-138.
18. ANDREICA V.. DUMITRAȘCU D.. SASCA N. et al.. *Helicobacter – like organisms in gastroduodenal disease.* Gastroenterol. Clin. Biol. 1990; 14: 437-441.
19. CHIVERTON S.G.. HUNT R.H.. *Smoking and duodenal ulcer disease.* J. Clin. Gastroenterol. 1989; 11 (suppl. 1): S_{29}–S_{33}.
20. ANDREICA V.. ANDREICA M.. *Patologia esofagiană și gastrică de reflux.* Editura „Dacia". Cluj. 1989; 138-143.
21. GRIFFITH G.H.. OWEN G.M.. CAMPBELL H. et al.. *Gastric empting in health and gastroduodenal disease.* Gastroenterology 1968: 54: 1-7
22. LAM S.K.. AISENBERG J.L.. GROSSMAN MI. et al.. *Rapid gastric empting in duodenal ulcer patients.* Dig. Dis. Sci. 1982; 27: 598-604.
23. RAUWS E.A.J. TYTGAT G.N.J.. *Campylobacter pylori.* Amsterdam 1989: 123-124.
24. LIEBERMANN-MEFFERT D.. ALLGOWER M.. *Neuromuscular tissue defects and antropyloric disfunction in peptic ulcer.* Scand. J. Gastroenterology. 1981; 16 (suppl. 67): 111-113.
25. FLEMSTROM G.. TURNBERG L.A.. *Gastro-duodenal defense mechanisms.* In: Isenberg J.I. Johansson C eds. Clinics in gastroenterology. London. Sounders 1984: 327-354.
26. AISENBERG J.K.. SELLING J.A.. HOGAN D.L. et al.. *Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer.* N. Engl. J. Med. 1987: 361-374.
27. BEFRITS R.. SAMUELSON K.. JOHANNSSON C.. *Gastric acid inhibition by antral acidification mediated by endogenous prostaglandins.* Scand. J. Gastroenterol. 1984; 19: 899-904.
28. WILSON D.E.. QUADROS E.. RAJAPAKSA T. et al.. *Effects of misoprostol on gastric acid and mucus secretion in men.* Dig. Dis. Sc. 1986; 31 (suppl. feb.): 126 S-129 S.
29. SMITH C.L.. HILLIER K.. *Duodenal mucosa synthesis of prostaglandins in duodenal ulcer disease.* Gut. 1985; 26: 237-240.
30. AHLQUIST D.A.. DOZOIS R.R.. ZINSMEISTER R.R.. MALAGELADA J.R.. *Duodenal prostaglandin synthesis and acid load in health and in duodenal ulcer disease.* Gastroenterology 1983; 85: 522-529.
31. KHOBAYASHI K.. ARAKAWA T.. NAKAMURA H. et al.. *Role of prostaglandine E_2 on human gastric ulcers.* Gastroenterol. Jpn. 1982; 17: 21-24.
32. WRIGHT J.P.. YOUNG G.O.. KLAFF L.J.et al.. *Gastric mucosal prostaglandine levels in patients with gastric ulcer disease and carcinoma.* Gastroenterology 1982; 82: 26-27.
33. KOBAYASHI K.. ARAKAWA T.. NAKAMURA H.. *Role of endogenous prostaglandine in patients with peptic ulcer* (Abstract) Dig. Dis. Sci. 1986; 31 (suppl.): 4885.
34. FRESTON J.W.. *Mechanisms of relapse in peptic ulcer disease.* J. Clin. Gastroenterol. 1989: 11 (suppl. 1): S_{34}–S_{38}.
35. AIRD I.. BENTALL HH.. MEHIGAN J.A. et al.. *The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum breast and bronchies.* Br. Med. J. 1954: 2: 315-321.
36. WALLACE J.L.. KEENAN C.M.. GRANGER D.N.. *Gastric ulceration indused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is neutrofil dependent proces.* Am J. Physiol. 1990; 259: G_{462}–G_{467}.
37. WALLACE J.L.. *Non steroidal anti-inflammatory drug gastropathy and cytoprotection: Pathogenesis and mechanisms reexamined.* Scand. J. Gastroenterol. 1992: 27 (suppl. 192): 3-8.

38. HUDSON N., EVERITT S., EDUARDS T. et al., *Elevation of gastric mucosal leucotriene B_4 levels in patients on longstanding NSAID Therapy.* Gastroenterology 1991; 100: A_{86}.
39. ROTTER J.I., RIMOIN D.L., GURSKY J.M. et al., HLA-B_5 *associated with duodenal ulcer.* Gastroenterology 1977; 73: 438–440.
40. ELLIS A., WOODROW JC., *HLA and duodenal ulcer.* Gut. 1979; 20: 760–762.
41. BERSTAD A., *Dietary treatment of peptic ulcer.* Scand. J. Gastroenterol. 1987; 22 (suppl. 129): 228–231.
42. DOLL R., FRIEDLANDER P., PYGOTT F., *Dietetic treatment of peptic ulcer.* Lanced 1956; 1: 5–9.
43. RYDNING A., *Dietary fibre and peptic ulcer.* Scand. J. Gastroenterol. 1987; 22 (suppl. 129): 232–240.
44. TOVEY FI. and TUNSTALL M., *Duodenal ulcer in black populations in Africa South of Sahare.* Gut. 1975; 16: 564–576.
45. LENNARD-JONES J.E., FLETCHER J. and SHAW D.G., *Effects of different foods on the acidity of the gastric contents in patients with duodenal ulcer.* III: Effect of altering the proportions of protein and carbohydrate. Gut. 1968; 9: 177–182.
46. MALHOTRA S.L., *A comparison of unrafinated with and rice dietes in the management of duodenal ulcer.* Postrad. Med. J. 1978; 54: 6–9.
47. BIANCHI PORRO G., LAZZARONI M., PARENTE F. et al., *Medical treatment of duodenal ulcer: Present status.* In: Topics in peptic ulcer disease. Bienchi Porro G and Bardhan KD eds., Raven Press/New York 1987: 35–68.
48. DUMITRAȘCU D., *Tratamentul ulcerului gastro-duodenal.* In: Gastroenterologie (actualități, teste), sub red. D. Dumitrașcu, Editura Hypocrate, Sibiu 1992: 16–35.
49. SCHENBERG D.A., HERLONG H.F., *Gastrointestinal agent.* In: Manual of drug therapy. Schenberg D.A ed. Raven Press 1985: 78–96
50. MULHOLLAND M.W. and DEBAS H.I., *Recent advances in the treatment on duodenal ulcer disease.* West J. Med. 1987; 147: 301–308.
51. JAUP B.H., CRONSTEDT J., DOTEVALL G. et al., *Pirenzepine, versus cimetidine in duodenal ulcer treatment.* Scand. J. Gastroenterol. 1985; 20: 183–188.
52. BARBARA L., BELASSO E., BIANCHI PORRO G. et al., *Pirenzepine in duodenal ulcer. A multicentric double blind controled clinical trials.* Second of two part. Scand. J. Gastroenterol. 1979 14 (suppl. 57): 17–19.
53. CERLEK S., PAPA B., XATIELE M. et al., *Pirenzepine in gastric and duodenal ulcer: a double blind trials.* J. Int. Med. Res. 1981; 9: 148–151.
54. CHEN M.C., AMIRIAN D.A., TOOMEY M. et al., *Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by the inhibitory guanosine triphosphate – binding protein of adenylate cyclaze.* Gastroenterology 1988; 94: 1121–1129.
55. PARK J., CHIBA P., YAMADA T., *Mechanisms for direct inhibition of canine gastric parietal cells by somatostatin.* J. Clin. Chem. 1987; 262: 14190–14196.
56. DAMMANN H.G., DREYER M., WOLF N. et al., *Einmal abendliche Gabe des neuen antimuskarinicums telenzepin in der therapie des akuten ulcus duodeni: Ergebnisse einer randomiserten doppelblinden.* Vergeichsstudie verms pirenzepin Z. Gastroenterol. 1989; 27: 203–206.
57. ITALIAN COOPERATIVE GROUPON OMEPRAZOLE, *Omeprazole 20 mg uid and ranitidine 150 mg bid in the treatment of benign gastric ulcer.* Hepato-Gastroenterology 1991; 5: 400–403.
58. ANDREICA V., *Vechi și nou in tratamentul ulcerului gastric și duodenal.* Buletin Informativ al Societății Române de Gastroenterologie, Cluj. 1991; 2: 15–20.
59. KAGER L., LINDBERG G., NILSSON L.H. et al., *The effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing, relief of symptoms and incidence of adverse*

80. MATSUO Y., TAKEMOTO T., MIWA T. et al., *Clinical study of the inhibitory effect of AG–1749, a proton pump inhibitor on nocturnal gastric acid secretion: evaluation of dosage and administration stage.* Yacuri to Chiryo, 1990; 18: 4865–4876.
81. ANDREICA V., DUMITRAȘCU D., FREISLER G. et al., *Treatment of gastric and duodenal ulcer with misoprostol.* Mechanism of action. Clujul Medical 1990; 3–4: 213–218.
82. GRAHAM D.Y., AGRAWAL N.M., ROTH S.M., *Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol: malticentric double blind placebo controlled trial.* Lanced 1988; 2: 1277–1280.
83. DAMMANN H.G., SIMON – SCHULTZ J., BAUERMEISTER W. et al., *Prevention of NSAID – induced gastric ulcer with prostaglandin analogues.* Lanced 1989; 1: 52–53.
84. TARNAWSKI A., HOLLANDER D., CERGELY H., *Cytoprotective drugs. Focus on essential fatty acids and sucralfate.* Scand J. Gastroenterol 1987; 22 (suppl. 127): 39–43.
85. NEXO E., POULSEN S.S., *Does epidermal factor play a role in the action of sucralfate?* Scand. J. Gastroenterol. 1987; 22 (suppl. 127): 45–49.
86. ANDREICA V., ANDREICA M., *Patologia esofagiană și gastrică de reflux.* Editura „Dacia" Cluj 1989; 68–76.
87. GLISE H., CARLING L., HALLERBACK B. et al., *Treatment of acute duodenal ulcer* – a Sweden multicenter study. Scand. J. Gastroenterology 1987; 22 (suppl. 127): 61–66.
88. KAGEVI I., ANKER-HANSEN O., CARLING L. et al., *Swedish multicenter study on prepyloric and gastric ulcer.* Scand. J. Gastroenterol. 1987; 22 (suppl. 127): 67–76.
89. CARLING L., UNGE P., ALMOSTRÖM C. et al., *Enprostil and cimetidine comparative efficacy and safety in patients with duodenal ulcer.* Scand. J. Gastroenterol. 1987; 22: 325–331.
90. DAMMANN H.G., WALTER Th.A., MÜLLER P. et al., *Night time rioprostil versus ranitidine in duodenal ulcer healing.* Lancet 1986; 1: 335–336.
91. VANTRAPPEN G., JENSSENS J., PROPIELA T. et al., *Effect of 15 (R) – methyl prostaglandine E_2 (arbaprostil) on the healing of duodenal ulcer.* Gastroenterology 1982; 83: 357–363.
92. SABEL J., SARLES H., BOISSON J. et al., *Carbenoxolome sodium capsules in the treatment of duodenal ulcer.* Gut 1977; 18: 717–720.
93. ARCHAMBAULT A., *The study of carbenoxolone (duodenogastrone) in the treatment of duodenal ulcers.* In: Beck I.T. (Ed.) North American Symposium on carbenoxolone, Amsterdam, Excerpta Medica 1976: 150–157.
94. KONTUREK S.J., RADECKY T., PIASTUCKI I. et al., *Advances in understanding the mechanism of cytoprotective action by colloidal bismuth subcitrate.* Scand. J. – Gastroenterol. 1986; 21 (suppl. 122): 6–10.
95. MARSHALL B.J., WARREN J.R., BLINCOW E.D. et al., *Prospective double blind trial of duodenal ulcer releapse after eradication of Helicobacter pylori.* Lancet 1988; 1: 1437–1441.
96. RAUWS E.A.J., TYTGAT G.N.J., *Therapeutic trials of eradication of Campylobacter pylori.* In: Campylobacter pylori. Amsterdam 1989; 89–105.
97. HIRSCHL A.M., and PLESCHETTE M., *Antibiotic treatment of Campylobacter pylori infection.* In: Campylobacter pylori and gastro-duodenal disease. Rathbone BJ and Heatley RV (Eds.) Blackwell scientific publications, Oxford, London 1989: 217–224.
98. McNULTY C.A.M., *Bacteriological and pharmacological basis for the treatment of Campylobacter pylori infection.* In: Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. Rathbone B.J. and Heatley R.V. (Eds.) Blackwell scientific publications, Oxford London 1989: 209–216.
99. COGHLAN JG., TOBIN A. and O' MORAIN C., *Campylobacter pylori and ulcer treatment.* In: Campylobacter pylori and gastro-duodenal disease. Rath-

bone BJ and Heatley RV (Eds.) Blackwell scientific publication. Oxford. London. 1989: 232–245.

100. ZHENG ZT., WANG ZY., CHU YX et al., *Double blind short term trial of furazolidone in peptic ulcer.* lancet 1985. i: 1048–1049.

101. QUINTERO DIAZ M and SOTTO ESCHOBAR A., *Metronidazole versus cimetidine in the treatment of gastro-duodenal disease.* Lancet 1986; i: 907.

102. ANDREICA V., *Medicația prokinetică.* In: Sinteze clinice și terapeutice - Urgențe medico-chirurgicale. UMF Cluj., 1992: 38.

103. *** *The role of acid inhibition in the management of Helicobacter pylori.* Raport of an international symposium health in Dublin. Ireland. 1992: 2: 12.

104. FRESTON J.W., *H_2 receptor antagonists and duodenal ulcer recurence Analysis of efficacy and comentary on safety costs and patient relation.* Am. J. Gastroenterol. 1987: 82: 1242–1249.

105. SONTAG S.J., *Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease.* Am. J. Gastroenterol. 1988: 83: 607–617.

106. FRESTON J.V., *Mechanism of relapse in peptic ulcer disease.* J. Clin. Gastroenterol. 1989; 11 (suppl. 1): S 34 S 38.

107. HUNT R.H., CHIVERTON S.G., BURQUET D.W., *The effect of initial therapy for duodenal ulcer on releapse.* Postgrad. Med. Spec. Report. 1988; 10: 27–31.

108. PENSTON J.G., WORMSLEY K.G., *Nine years maintenance treatment with ranitidine for patients with duodenal ulcer.* Aliment. Pharmacol. Therap. 1992: 6: 629–646.

109. RUSZNIEWSKI P., *The cost of duodenal ulcer disease in France: macroeconomic inquiry.* In: Mignon M. Galmiche JP (Eds.) Safe and effective control of acid secretion. London. Paris John Libbey Eurotest 1988: 275–283.

110. PENSTON J.W., DIGSON J.S., SELWAY S.A.M et al., *Gastric histology and plasma gastrine response to a meal in patients with duodenal ulcer disease after five years of treatment with ranitidine.* Aliment. Pharmacol. Therap. 1990: 4: 381–392.

111. GANNON B., BROWNING J., O'BRIEN P. et al., *Mucosal microvascular architecture of the fundus and body of human stomach.* Gastroenterology 1984: 86: 866–875.

112. BIANCHI PORRO G. PARENTE F., *Recent development in peptic ulcer treatment.* Scand. J. Gastroenterol. 1988; 23 (suppl. 146): 159–165.

STRESSUL OXIDATIV ÎN BOLILE DIGESTIVE

Prof. dr. D. DEJICA
Clinica III Medicală, UMF Cluj-Napoca

În ultimii ani, numeroase reviste medicale prezintă lucrări despre rolul „speciilor reactive ale oxigenului" sau „radicalii liberi ai oxigenului" (RLO) în bolile umane. Se consideră că aceștia sînt implicați în peste 50 de boli (68), ceea ce sugerează că RLO nu reprezintă ceva ezoteric pe plan teoretic, ci participanți efectivi în leziunile tisulare din numeroase boli inflamatoare și neinflamatoare. Astfel, tot mai multe entități clinice sînt etichetate astăzi „free radical diseases" (54,136).

Ce sînt RLO? Care sînt căile de producere a lor și de realizare a alterărilor tisulare? Sînt cauza bolilor sau un epifenomen al leziunilor tisulare? Există mijloace de influențare a efectelor nocive ale RLO? Acestea sînt cîteva întrebări la care dorim să răspundem în cele ce urmează, cu referire specială la bolile digestive.

Radicalii liberi sînt atomi, ioni sau molecule care conțin un electron nepereche (109). Cea mai mare proporție din oxigenul consumat de celule este redus la apă prin acțiunea citocromoxidazei. Totuși, oxigenul molecular poate accepta ușor un electron pe ultima orbită, deci se reduce la radicalul liber numit superoxid anion (O_2^{-}) și, în final, hidroxil anionul (OH^{-}). În fig. 1 este prezentată schematic reducerea succesivă a oxigenului molecular în radicalii săi.

RLO apar în condiții normale la toate organismele aerobe. Formarea lor este contracarată de acțiunea concomitentă a așa-zișilor antioxidanți enzimatici și neenzi-

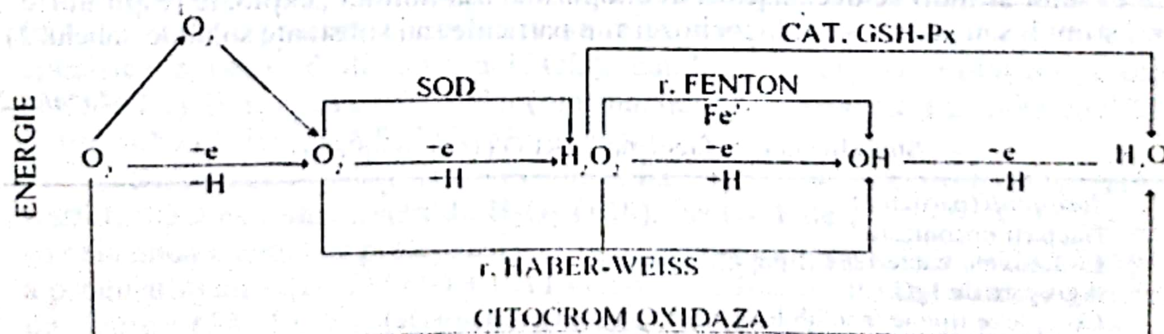


Fig. 1. Reducerea succesivă a oxigenului și formarea RLO (Singal, 139)
O_2^{-} Superoxid anionul: – H_2O_2 Peroxidul de hidrogen: – OH^{-} Hidroxil anionul: – O_2 „Singlet" oxigenul: – SOD Superoxid dismutaza: – CAT Catalaza: – GSH-Px Glutation peroxidaza.

matici. În fig. 1 sînt notate enzimele responsabile de transformarea succesivă a RLO, care duce la inactivarea lor prin formarea apei și oxigenului molecular. În cursul evoluției, numai acele organisme supraviețuiesc care dezvoltă sisteme de apărare față de RLO. Cînd se realizează un dezechilibru caracterizat prin producția excesivă a RLO și/sau diminuarea capacității de epurare a lor apare așa-zisul „stress oxidativ" (135).

PRODUCEREA RLO

RLO sînt elaborați în cantități mici în cursul unor procese fiziologice: fagocitoză, biosinteza compușilor oxidați sau hidroxilați activi, catabolismul peroxizomilor, acțiunea xantinoxidazei, acțiunea radiațiilor, sinteza prostaglandinelor, respirația mitocondrială. RLO se produc în celule sub acțiunea unor factori endogeni și exogeni, așa cum se vede în tabelul 1.

Tabelul 1

Surse celulare ale RLO (30, 60)

Surse endogene:
– Respirația mitocondrială și microzomală.
– Enzimele oxidante: xantinoxidaza, indolamindioxigenaza, triptofandioxigenaza, galactozoxidaza, ciclooxigenaza, lipooxigenaza, monoaminoxidaza.
– Celulele fagocitare: neutrofile, monocite, macrofage, eozinofile, celule endoteliale.
– Reacții de autooxidare: de exemplu: Fe^{2+}, adrenalina.

Surse exogene:
– Radiații ionizante
– Raze ultraviolete
– Șocul caloric
– Fumatul
– Alcoolul
– Substanțe care oxidează glutationul
– Medicamente „oxidante": paracetamol, CCl_4, adriamicin, daunorubicin ș.a.

Un loc aparte în patologie îl ocupă elaborarea RLO de către fagocite. Expuse la acțiunea unor stimuli se declanșează în citoplasmă așa-numita „explozie respiratorie". Acești stimuli sau activatori ai fagocitozei sînt particule sau substanțe solubile (tabelul 2).

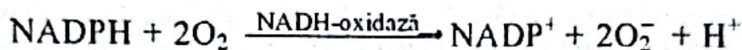
Tabelul 2

Stimulii sintezei fagocitare a RLO (161, completat)

Insolubili (particule)
Bacterii opsonizate
Endotoxine bacteriene (lipopolizaharide)
Agregate de IgG
Complexe imune insolubile (IgG și IgA pentru macrofage)
Particule de zimozan opsonizate
Solubili
Ionoforii de calciu
Factorul 5 al complementului (C_{5a}, anafilatoxina)

Interleukina 1 (IL-1)
Lectine (de ex. concanavalina A)
Factorul de activare plachetară (PAF)
Forbol-esterii (PMA)
Complexele imune solubile
Factorul de necroză tumorală (TNF)
Leukotrienele B_4 şi C_4 (LTB_4, LTC_4)
Fosfolipaza C

Elaborarea RLO este indispensabilă pentru distrucţia bacteriilor şi altor celule incorporate în fagozomi. Producerea O_2^- apare ca rezultat al activării NADPH sau NADH-oxidazei membranare, conform formulei:



$$NADPH + 2O_2 \xrightarrow{\text{NADH-oxidază}} NADP^+ + 2O_2^- + H^+$$

O importanţă deosebită suscită în ultimii ani producerea RLO în procesele de autooxidare ale acidului arahidonic, pe calea ciclo- şi lipooxigenării, îndeosebi prin activarea prostaglandin-hidroperoxidazei. Sub acţiunea ciclooxigenazei, acidul arahidonic, incorporează două molecule de oxigen pentru a forma endoperoxidul PGG_2. Acesta pierde funcţia sa de hidroperoxid pentru a da naştere la PGH_2, prin eliberarea de $O^·$, care exercită un retrocontrol negativ asupra sintezei de prostaglandine, inactivînd ciclooxigenaza (36). Sub acţiunea lipooxigenazei, transformarea hidroperoxidului HPETE (acid hidroperoxieicosatetraenoic) în HETE (acid hidroxieicosatetraenoic) se însoţeşte de eliberarea OH. Totodată, s-a dovedit rolul RLO în iniţierea cascadei acidului arahidonic: RLO stimulează fosfolipaza A_2 membranară, eliberînd acidul arahidonic din fosfolipidele de la acest nivel şi activează prostaglandin H-sintetaza prin formarea hidroperoxizilor (162).

Un alt mecanism al acţiunii toxice a RLO elaboraţi de fagocite este cel intermediat de mieloperoxidază (MPO). Această enzimă catalizează, în prezenţa H_2O_2 şi Cl^-, formarea derivaţilor halogenaţi toxici, îndeosebi acidul hipocloros (HClO), care, reacţionînd în continuare cu H_2O_2, generează oxigenul „singlet", extrem de toxic (57, 60).

Sistemul antioxidant, în condiţii normale, contracarează acţiunea toxică a RLO. El este reprezentat îndeosebi de mijloacele de defensă endogenă: enzimele specifice superoxid dismutaza (SOD), catalaza (CAT) şi glutation-peroxidaza (PGSH-Px). În spaţiul extracelular (plasmă, lichid sinovial etc.) activitatea SOD este foarte scăzută, iar a CAT şi GSHPx absentă.

Se cunosc corelaţii reciproce între RLO şi enzimele epuratoare ale acestora. Astfel, SOD este inactivată de H_2O_2 (138), iar CAT de către O_2 (133). Se deduce că cele două enzime se protejează reciproc, ceea ce explică superioritatea terapeutică a produsului amestec de SOD + CAT elaborat de Institutul Cantacuzino sub numele de Epurox (38, 39, 151). În fine, nivelele scăzute ale CAT pot fi compensate de GSH-Px (87).

În lichidele extracelulare acţionează antioxidanţi neenzimatici, care constituie mijloacele de defensă exogene (tabelul 3).

Tabelul 3

Sistemul antioxidant „exogen" (60, 67, 84)

Transferina-lactoferina: fixează fierul și împiedică participarea acestuia la lipoperoxidare, reacția Haber-Weiss și Fenton.
Metalotioneina: fixează Zn și Cu și e puternic epurator al OH; împiedică denaturarea ADN-ului.
Ceruloplasmina: oxidează Fe^{2+} în Fe^{3+} fără eliberarea RLO, inhibă lipoperoxidarea fero- și cupru-dependentă.
Albumina: fixează puternic cuprul și mai puțin fierul.
Haptoglobina-hemopexina: fixează hemoglobina care are acțiune peroxidazică puternică.
Urații/acidul uric: inhibă lipoperoxidarea și epurează OH.
Flavonoizii: epurează OH.
Glucoza: epurează OH cu o viteză similară celei exercitate de manitol.
Vitamina E: antioxidant natural, îndeosebi pentru peroxizi, reacționează direct cu O_2 și „singlet" oxigen.
Carotenoizii: activi îndeosebi față de lipoperoxizi, cei mai activi față de „singlet" oxigen.
Vitamina C: reacționează direct cu O_2 și oxigenul „singlet", regenerează tocoferolul din tocoferoxi-radical.

EFECTELE NOCIVE ALE RLO

În condiții normale, există un echilibru între producerea RLO și capacitatea de epurare a lor. În diferite stări patologice, echilibrul se rupe, fie prin supraproducția RLO, fie prin diminuarea capacității de anihilare a acestora, fie ambele eventualități. De exemplu, în lichidele biologice extracelulare, capacitatea de defensă anti-RLO este redusă: concentrația circulară a SOD și CAT este minimă, iar alte metaloproteine serice, ca transferina și ceruloplasmina, exercită o activitate dismutazică slabă (43). Așa se explică vulnerabilitatea membranelor celulare la acțiunea toxică a RLO (49).

Nivelele „biochimice" importante la care acționează RLO sînt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4

Alterările constituienților celulari produse de RLO (142)

– Denaturarea ADN.
– Anihilarea activității coenzimelor nucleotidice.
– Modificarea funcției redox a NADPH.
– Tulburarea activității enzimelor tiol-dependente.
– Fixarea covalentă de proteine și lipide.
– Modificarea activității enzimelor metabolismului lipidic.
– Alterări ale proteinelor care duc la creșterea turnoverului proteinic.
– Lipoperoxidarea, care alterează structura și funcția membranelor celulare.
– Tulburări de transport.

RLO exercită acțiuni toxice tisulare prin mecanisme directe și indirecte (47):

– mecanismele directe se adresează acizilor nucleici, producînd denaturarea ADN, cu antrenarea fragmentării cromozomilor (efect clastogen), cu consecințe majore asupra multiplicării, transmiterii și replicării mesajului genetic. Tot direct, RLO acționează asupra colagenului, pe care îl degradează prin depolimerizarea mucopolizaharidelor, a acidului hialuronic și a microfibrilelor de protocolagen;

– mecanismele indirecte vizează lipoperoxidarea: acizii grași polinesaturați conținuți în fosfolipidele membranare sînt extrem de vulnerabili la acțiunea RLO, datorită prezenței dublelor legături. Se realizează o reacție autocatalitică care în final duce la alterarea integrității membranelor, pînă la liza completă a acesteia.

În fig. 2 sînt prezentate efectele directe și indirecte ale RLO. OH este cel mai reactiv RLO. El reacționează cu toate substanțele biologice (proteine, polizaharide, acizi nucleici, lipide). Îndeosebi acizii grași polinesaturați sînt „agresați" de acest anion, producînd lipoperoxidarea. Consecința imediată este dezintegrarea și moartea celulară. Lezarea endoteliilor capilarelor și venulelor induce hiperpermeabilitate și edem consecutiv, prin extravazarea plasmei și chiar a eritrocitelor. Indirect, RLO amorsează recrutarea leucocitelor PMN în țesutul implicat. Prin aceasta, PMN aderă de peretele capilar și obstruează chiar vasele sanghine, ducînd la ischemia observată în prima fază a inflamației. Totodată, leucocitele secretă variate enzime, prostaglandine, leucotriene, precum și RLO. Acești produși sînt răspunzători de leziunile tisulare „per se", dar, în același timp, inițiază un cerc vicios care în final agravează inflamația.

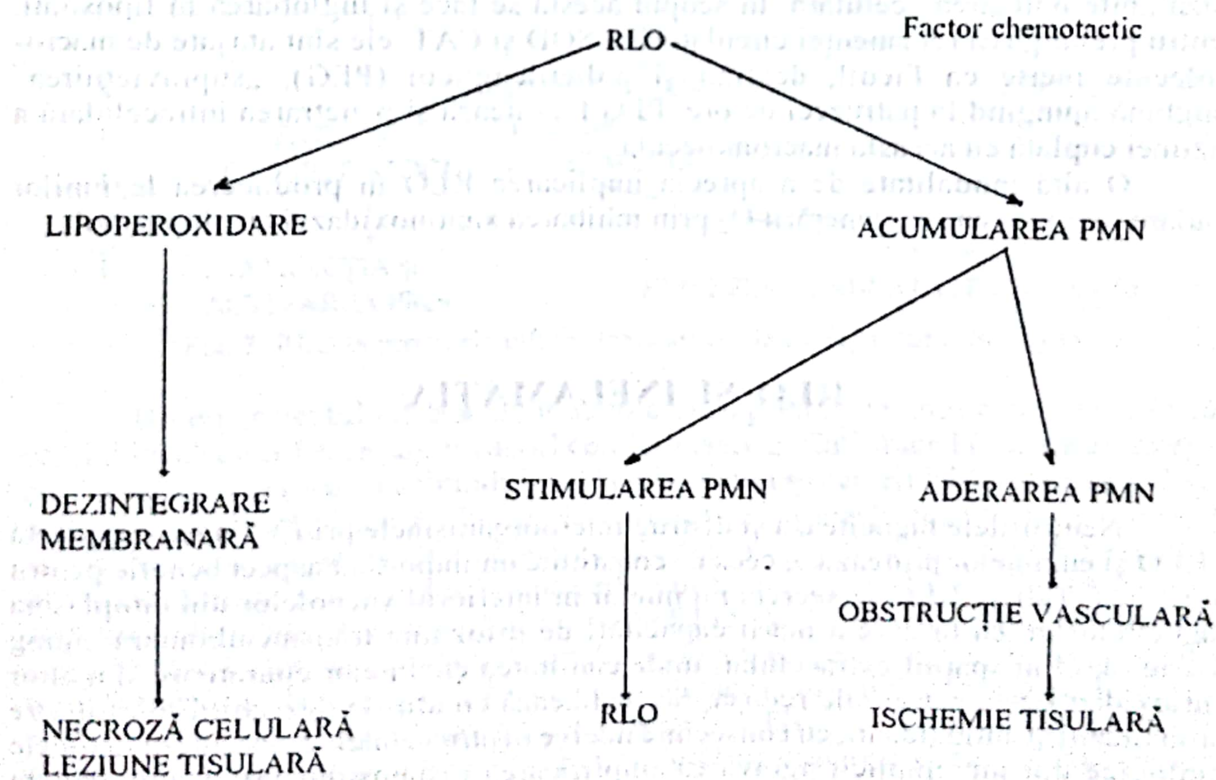


Fig. 2. Efectele directe și indirecte ale RLO (Schoenberg, 129)

EVALUAREA LEZIUNILOR PRODUSE DE RLO

Evidenţierea directă a RLO este foarte dificilă. Determinarea lor prin rezonanţă magnetică de spin este limitată la studiile in vitro. Dispunem de două metode indirecte sugestive: determinarea produşilor de lipoperoxidare şi efectele administrării epuratorilor RLO (129).

Determinarea produşilor de lipoperoxidare. Cel mai frecvent se foloseşte dozarea malonildialdehidei (MDA), cu ajutorul acidului tiobarbituric. Concentraţia ei se corelează în general cu gradul lipoperoxidării. De asemenea, formarea lipoperoxizilor poate fi detectată prin evidenţierea lipofuscinei în ţesuturi, dozarea dienelor conjugate (=CH=CH=) şi alcanilor (etan şi pentan). Mai indirect, generarea RLO poate fi evaluată prin dozarea glutationului redus (GSH) şi oxidat (GSSG) în ţesuturi. În stressul oxidativ, nivelul GSH scade datorită oxidării sale în GSSG, a cărui concentraţie creşte.

Efectul epuratorilor RLO, enzimele SOD şi CAT, serveşte ca un indicator al implicării proceselor oxidative în variate stări fiziopatologice. Se foloseşte de obicei perfuzia continuă, deoarece durata persistenţei în circulaţie a enzimelor respective este numai de 6–9 minute. SOD şi CAT nu traversează membranele, de aceea concentraţia lor extracelulară este extrem de redusă, iar administrarea parenterală a lor nu este urmată de intrarea în celule. Cuplarea SOD cu aur coloidal facilitează „internalizarea" celulară. În scopul acesta se face şi înglobarea în liposomi. Pentru prelungirea remanenţei circulatorii a SOD şi CAT, ele sînt ataşate de macromolecule inerte ca Ficoll, dextran şi polietilenglicol (PEG), „supravieţuirea" sanghină ajungînd la patruzeci de ore. PEG facilitează şi penetrarea intracelulară a enzimei cuplată cu această macromoleculă.

O altă modalitate de a aprecia implicarea RLO în producerea leziunilor tisulare este prevenirea generării O_2 prin inhibarea xantinoxidazei cu alopurinol.

RLO ŞI INFLAMAŢIA

Neutrofilele fagocitează şi distrug microorganismele prin acţiunea conjugată a RLO şi enzimelor proteazice, ceea ce constituie un important aspect benefic pentru organism. Totuşi, RLO se secretă nu numai în interiorul vacuolelor din citoplasma fagocitelor ci, ca urmare a marii capacităţi de difuziune transmembranară, ajung foarte rapid în spaţiul extracelular, unde cantitatea enzimelor epuratoare şi a altor antioxidanţi este extrem de redusă. Se realizează condiţiile dezechilibrului dintre prooxidanţi şi antioxidanţi, cu consecinţe nocive pentru celulele adiacente şi lichidele biologice din jur, implicit agravarea/amplificarea răspunsului inflamator. Putem spune că fagocitoza devine dintr-un fenomen benefic unul malefic.

Toate leziunile celulare atrag celulele zise „proinflamatoare": leucocitele PMN, monocite, macrofage, trombocite. Respirația celulară, deci consumul de oxigen crește. În fagozomii macrofagelor O_2 este produs grație NADPH-oxidazei legată de membrană. Producerea O_2 și a succesorilor săi (H_2O_2, OH^-) și eliberarea lor din abundență în sectorul extracelular crează decalajul de concentrație față de epuratorii specifici și nespecifici de la acest nivel, amorsînd calea ciclo- și lipooxigenazică a acidului arahidonic. Rezultă prostanoizi, respectiv leucotriene, care agravează tulburările de permeabilitate a membranelor și apariția unui factor chemotactic amplificator al chemotactismului inițiat îndeosebi de LTB_4 (106). În fig. 3 este ilustrată sintetic participarea și locul RLO în procesele inflamatoare amorsate de fagocitoză.

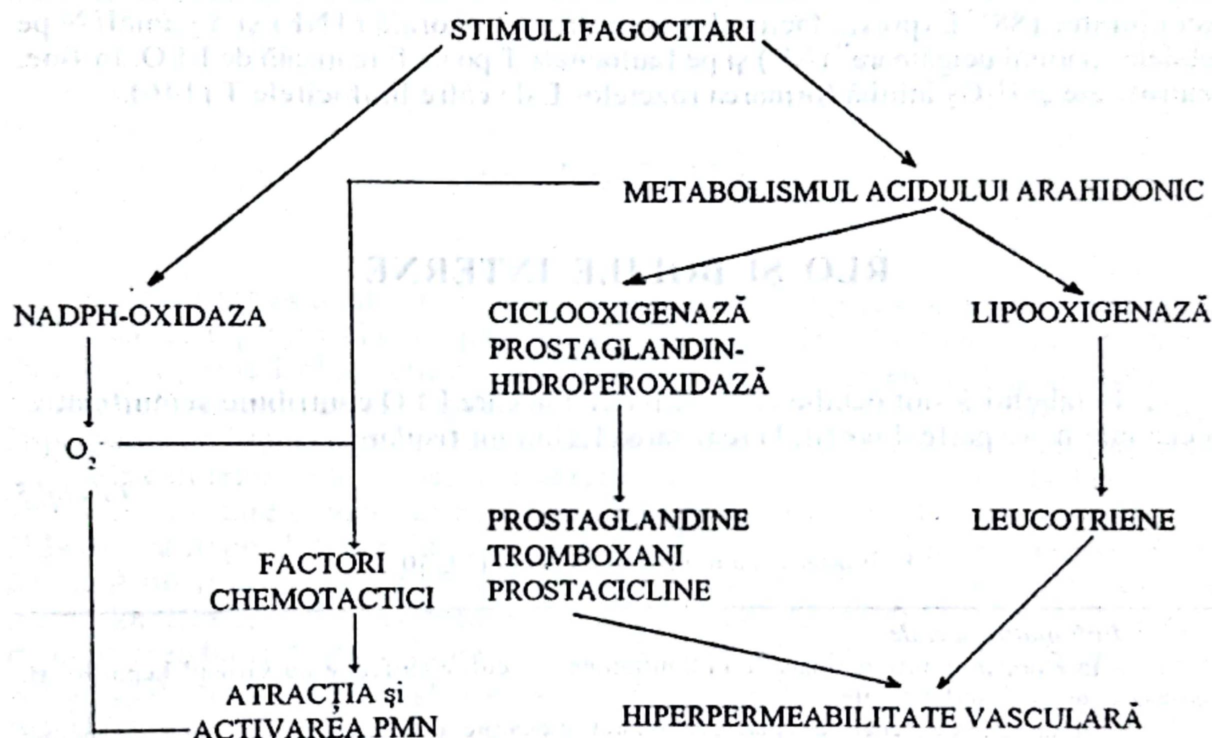


Fig. 3. RLO în procesele inflamatoare amorsate de fagocitoză (Sies, 135)

Hiperpermeabilitatea membranară crează premizele unui cerc vicios în care calciul joacă un rol esențial: influxul celular masiv al Ca^{2+} duce la activarea energică a fosfolipazelor și – prin calmodulin – la stimularea generării RLO de către PMN. În același timp, inactivează ATP-aza Na/K intramembranară, ceea ce induce retenția intracelulară a Na, antrenînd acumularea apei și apariția consecutivă a edemului citotoxic. Leziunile celulelor endoteliale observate în mod obișnuit, ca urmare a acțiunii endotoxinelor, sînt parțial atribuite RLO. Astfel, unele lipopolizaharide pot cauza leziuni endoteliale în mod direct sau indirect, prin amorsarea „exploziei respiratorii": atracția macrofagelor, activarea complementului, cu furnizarea consecutivă a anafilatoxinei C_{5a} și inducerea eliberării O_2 (57). LTB_4, a cărei sinteză este stimulată de RLO, favorizează aderarea PMN la endoteliul vascular și exagerează permeabilitatea capilară. „Atacul" exercitat de RLO asupra biomembranelor este răspun-

zător de pierderea viabilităţii celulelor, corespunzînd necrozei tisulare observate în procesele inflamatoare.

RLO acţionează proinflamator şi prin inactivarea inhibitorilor serici ai proteazelor leucocitare, cum este alfa$_1$-antitripsina, care neutralizează elastaza leucocitară (23).

În fine, în procesele inflamatoare sînt antrenate nu numai fagocitele, ci şi alte celule. Astfel, limfocitele B şi fibroblaştii generează O_2^- sub acţiunea stimulatoare a factorului activator plachetar (PAF). Această cale este iniţiată de unii antigeni, RLO acţionînd prin activarea citokinelor (48). IL-1 şi gama-IFN stimulează eliberarea O_2^- într-o manieră dependentă de doză. Citokinele eliberate de macrofage şi limfocite în timpul reacţiilor inflamatoare promovează elaborarea O_2^- în celulele endoteliale, cu alterarea consecutivă a membranei bazale vasculare şi a ţesutului conjuctiv înconjurător (88). Expresia factorului de necroză tumorală (TNF) şi a gamaIFN pe celulele „natural ucigătoare" (NK) şi pe limfocitele T poate fi realizată de RLO. În fine, neutrofilele şi H_2O_2 inhibă formarea rozetelor E de către limfocitele T (146).

RLO ŞI BOLILE INTERNE

În tabelul 5 sînt detaliate bolile interne în care RLO contribuie semnificativ, în cea mai mare parte dovedit, la realizarea leziunilor tisulare.

Tabelul 5

Boli interne cu implicaţii ale RLO (19, 30, 83)

Boli multiviscerale

– Leziuni imuninflamatoare: boli autoimune, vasculite (infecţie cu virusul hepatitei B, medicamente), imunodeficienţe

– Sindroame de ischemie/reperfuzie: infarct miocardic, ulcer gastric „de stress", ischemia intestinală, enterocolita necrozantă, insuficienţa hepatică post-şoc, ischemia cerebrală, necroza tubulo-renală acută

– Supraîncărcarea cu fier: hemocromatoza idiopatică, supraîncărcarea alimentară (vin roşu), talasemia şi alte anemii cronice

– Deficienţe nutriţionale: Kwashiorkor, deficitul de vit. E şi A

– Alcoolism

– Iradiere (Rx, UV)

– Îmbătrînire: îmbătrînirea prematură, imunodeficienţele bătrînilor

– Cancer

– Amiloidoză

Boli localizate (iniţial)

– Eritrocitare: intoxicaţia cu Pb, malarie, anemia cu hematii „în seceră", favism, anemia Fanconi

– Pulmonare: fumatul, emfizem, hiperoxie, displazia bronhopulmonară, poluanţi oxidanţi, sindromul de disfuncţie acută respiratorie, pneumoconioze cu pulberi minerale, intoxicaţie cu bleomicină

– Cardio-vasculare: cardiomiopatia alcoolică, deficitul cronic de seleniu (boala Keshan), ateroscleroza, intoxicația cu doxorubicin

– Renale: glomerulonefrite (idiopatice, membrano-proliferative), sindrom nefrotic prin anticorpi antimembrană bazală, intoxicație cu metale grele, rejecția grefei renale

– Digestive: leziuni hepatice prin endotoxine, CCl_4 ş.a., ulcer gastric şi duodenal, pancreatita acută şi cronică, bolile inflamatoare cronice ale intestinului, leziuni prin antiinflamatoare nesteroidice

Boli de colagen: artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, boala Dupuytren

Diabet

În cele ce urmează vom detalia argumentele pentru intervenția stressului oxidativ în bolile digestive, avînd în vedere caracterul recent al constatărilor şi importanța practică a problemei.

PANCREATITELE

Pancreatita acută. Există mai multe modele experimentale de pancreatită acută realizate prin: ischemie pancreatică, hiperlipemie indusă cu alcool, perfuzie cu acizi graşi liberi, obstrucție parțială a canalului Wirsung, concomitent cu stimulare secretinică. În toate aceste modele experimentale apare edem şi hiperamilazemie. Hiperpermeabilitatea capilară este prima modificare în aceste pancreatite. Deoarece leziunile celulelor endoteliale, care se reflectă prin permeabilitate capilară crescută, sînt o manifestare tisulară caracteristică bolilor mediate de RLO, Sanfey şi colab. (124) au intuit posibilitatea intervenției stressului oxidativ în patogeneza pancreatitei acute. Autorii au constatat că în toate tipurile experimentale amintite, amploarea leziunilor este semnificativ redusă cînd se administrează SOD şi CAT concomitent cu inducerea bolii. În pancreatita „ischemică", SOD administrat singur are efect protector egal cu cel obținut prin asocierea SOD + CAT. Constatarea sugerează că reperfuzia consecutivă ischemiei produce leziuni tisulare îndeosebi prin $O_2^{\cdot}$.

În pancreatita „chimică" şi „mecanică" se produce, de asemenea, un stress oxidativ prin peroxidarea structurilor lipidice membranare, inclusiv endoteliul capilar, avînd ca rezultat hiperpermeabilitatea, edemul şi necroza tisulară. Spre deosebire de pancreatita acută „ischemică", numai asocierea SOD+CAT are acțiune protectoare, ceea ce argumentează pentru efectul nociv atît al $O_2^{\cdot}$ cît şi al $^{\cdot}OH$. Cercetări mai recente (33, 129) au semnalat creşterea concentrației tisulare a MDA în pancreatita acută indusă de ceruleină sau injectarea retrogradă intracanalară de taurocolat sodic, argument pentru mecanismul lipoperoxidării prin RLO. Important pentru intervenția primară a acestuia este faptul că, în ser, concentrația produşilor lipoperoxidării creşte încă înaintea constituirii leziunilor tisulare (129, 150). Alte studii au demonstrat implicarea RLO prin determinarea glutationului în pancreas: scade GSH şi creşte GSSG, produs al oxidării precedentului (150).

Efectul protector al SOD şi CAT în pancreatitele acute experimentale a fost de nenumărate ori dovedit în ultimii ani (13, 65, 124, 129, 167). Cele mai multe

studii au fost făcute prin metoda pretratării cu acești epuratori ai RLO, dar și după o oră de la perfuzia cu ceruleină. În ambele circumstanțe sînt reduse evident leziunile tisulare (necroza celulară și degranularea zimogenului). Și alți epuratori ai RLO s-au dovedit eficienți în pancreatita acută experimentală. Un derivat sintetic al acidului ascorbic (CV 3611), administrat subcutanat, are un puternic efect terapeutic, fiind un preparat care pătrunde în celule, cu o remanență prelungită atît în țesuturi cît și în plasmă (98). Un aspect corelat cu acesta este cel constatat la bolnavii cu pancreatită acută, la care se relatează absența acidului ascorbic în ser (18). Se sugerează că deficitul de vitamină C facilitează dezvoltarea pancreatitei acute la bolnavii cu risc și că suplimentarea parenterală poate limita progresiunea bolii.

Există date indirecte că și în pancreatita acută umană se elaborează cantități mari de RLO. Astfel, produșii de lipoperoxidare din bilă și țesuturi sînt în cantități crescute semnificativ (15, 128), iar N-acetilcisteina, epurator al RLO, reduce substanțial amploarea complicațiilor pancreatitei acute (16).

Care este sursa producției exagerate a RLO? Împiedicarea elaborării RLO prin inhibiția xantinoxidazei cu alopurinol nu influențează instalarea leziunilor pancreatitice (115). Pe de altă parte, leucocitele nu reprezintă o sursă esențială decît în stadiul tardiv al pancreatitei experimentale (61). Nu se poate exclude contribuția altor fagocite în elaborarea RLO, întrucît fosfolipaza A_2, a cărei activitate serică este mult crescută în ser (21), stimulează puternic monocitele circulante în producerea RLO (17).

În concluzie, deși dovada generării excesive a RLO în pancreatita experimentală este neechivocă, mecanismele care duc la amorsarea stressului oxidativ sînt încă incerte. Cercetări mai noi susțin că RLO joacă un rol însemnat în dezvoltarea edemului pancreatic, dar sînt mai puțin responsabili de leziunile celulelor acinoase (147).

Pancreatita cronică este considerată recent ca o entitate posibil legată de hiperproducția RLO (10, 96, 123). Există unele dovezi indirecte în acest sens: prezența unor concentrații crescute serice (10), tisulare și biliare (15, 128) ale produșilor de lipoperoxidare și efectul favorabil al antioxidanților la bolnavii cu pancreatită cronică (156). Mai interesantă pare creșterea nivelului unor acizi grași nesaturați în sucul duodenal (66) și depozitele în exces de lipofuscină în celulele acizilor pancreatici (101). Aceste observații sugerează dezechilibrul dintre sistemele celulare care generează și care epurează RLO (96). Este surprinzătoare constatarea unor concentrații mai ridicate ale markerilor lipoperoxidării și activității RLO în pancreatita cronică decît în pancreatita acută. Probabil este consecința unui stress oxidativ mai accentuat și/sau prelungit, determinat de aportul suboptim de antioxidanți nutriționali (66). Un studiu recent a analizat aportul alimentar al acestora la bolnavi cu pancreatită cronică și a găsit că ei ingeră mai puțin seleniu (indispensabil activității GSH-Px), vitamină E și C (113). Efectul suplimentării alimentare cu antioxidanți a fost studiat prin metoda dublu-orb cu control placebo (156). S-a administrat seleniu organic, caroten, vitamina C, E și metionină, obținîndu-se o reducere semnificativă a frecvenței recidivelor și a intensității durerii abdominale.

Salim (123) a studiat influența unor epuratori ai RLO asupra durerii la bolnavi cu pancreatită cronică recidivantă alcoolică. La un grup a administrat 50 mg alopurinol, la altul 500 mg dimetilsulfoxid, de patru ori pe zi, în clisme. Efectul a fost semnificativ superior comparativ cu grupul de bolnavi la care s-au administrat numai analgezice: în decurs de 12 ore durerea a cedat la 57%, respectiv numai la 17%.

Ambele preparate sînt epuratori puternici ai $OH^{\cdot}$, dar alopurinolul este şi un inhibitor al formării $O_2^{\cdot}$. Cercetarea argumentează implicarea directă a RLO în mecanismele durerii din pancreatita cronică recidivantă de etiologie alcoolică şi că epurarea lor are un bun efect terapeutic.

ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL

Intervenţia RLO în patologia ulceroasă constituie subiectul a numeroase cercetări din ultimii ani, atît experimentale cît şi clinice. S-a demonstrat că apariţia ulcerului „de stress" la şobolani expuşi la frig poate fi diminuată prin administrarea dimetilsulfoxidului (DMSO), un puternic epurator al $OH^{\cdot}$ (27). Leziunile gastrice apărute în timpul şocului hemoragic la animale sînt induse de RLO, îndeosebi $O_2^{\cdot}$ (73). La pisică, leziunile gastrice produse prin ischemia mucoasei sînt legate de apariţia RLO, fiind mai accentuate în zona antrală, unde concentraţia xantinoxidazei este cea mai mare (105). Ischemia gastrică prin pensarea trunchiului celiac provoacă importante leziuni hemoragice ale mucoasei, care pot fi prevenite, în parte, prin pretratarea şobolanilor cu epuratori ai RLO, ca SOD, DMSO sau alopurinol (45). Agresiunea mucoasei gastrice prin RLO este realizată într-o oarecare măsură şi de apariţia unui infiltrat leucocitar şi macrofagic masiv la acest nivel (143).

Epiteliul gastro-intestinal este expus continuu la acţiunea RLO care sînt generaţi în lumen. Cu toate acestea, mucoasa digestivă îşi păstrează integritatea, sugerînd existenţa unor mecanisme eficiente de protecţie antioxidativă din partea mucusului. Apariţia leziunilor amintite pare legată de modificarea mucusului protector de la suprafaţa celulelor gastrice, rolul major fiind atribuit denaturării glico-proteinelor constituente sub acţiunea RLO (29). În prezenţa RLO se modifică proprietăţile reologice ale mucusului, diminuînd vîscozitatea (45). Lipoperoxidarea joacă, de asemenea, un rol semnificativ în patogeneza leziunilor gastrice induse prin stress (170), etanol, aspirină (107).

RLO elaboraţi în spaţiul extracelular au un efect toxic direct asupra celulelor mucoasei gastrice, în mediu de cultură, H_2O_2 fiind mediatorul major, deoarece leziunile sînt inhibate de CAT, dar nu şi de SOD (70). Administrarea intraarterială a sistemului xantinoxidază-hipoxantină (generator de $O_2^{\cdot}$) şi H_2O_2 induce leziuni ale mucoasei, caracterizate prin ulceraţii, necroză şi hemoragie, care sînt prevenite prin administrarea i.v. concomitentă a SOD, respectiv CAT (52).

Cercetările grupului de la Pécs (32, 52, 94, 172) au fost axate pe influenţa unor „agresori" ai mucoasei gastrice asupra activităţii SOD de la acest nivel. Se constată o creştere a activităţii SOD în mucoasa lezată sub acţiunea alcoolului concentrat (96%) şi o scădere sub acţiunea HCl şi NaOH. Aspirina iniţial creşte, apoi scade activitatea SOD. Prostaglandina I_2 (prostaciclina) induce creşterea activităţii SOD în mucoasa lezată prin etanol. Aceste constatări sugerează rolul citoprotector al SOD în mucoasa lezată prin inductori ai RLO.

Efectul protector la nivelul mucoasei gastrice şi duodenale lezate experimental (gastrită erozivă, ulcer „de stress", ulcer duodenal cronic şi acut), prin inhibitori ai producţiei RLO, precum şi cu epuratori, a fost dovedit în numeroase cercetări: metil-metionin-sulfonium bromat (MMSB) şi cisteină (116), DMSO şi alopurinol (27, 117, 119), SOD (173). La şobolanii cu ulcere hemoragice ale mucoasei gastrice produse de stress, administrarea SOD (0,5 mg/kg, din 30 în 30 minute) reduce semnificativ amploarea leziunilor prin efectul de epurare a RLO şi prin menţinerea structurii şi funcţiei complexelor lipoproteice din mucusul gastric. Totodată, unii epuratori inhibă elaborarea RLO de către neutrofile, cum este DMSO şi stimulează sinteza proteică, esenţială pentru cicatrizarea ulcerului, cum sînt cisteina şi MMSB (11, 120).

La om, încă în 1982 s-a semnalat modificarea mucusului gastric la ulceroşi: proporţia glicoproteinelor cu greutate moleculară joasă, care nu formează gel, este crescută la nivelul mucoasei antrale (171). Ulterior, această modificare s-a pus pe seama unei protecţii antioxidante reduse a mucusului, care în condiţii normale exercită un efect epurator faţă de OH (29).

Studiile histochimice aduc unele argumente indirecte cu privire la implicarea RLO în patogeneza ulcerului gastric. Astfel, se constată reducerea activităţii GSH-Px din mucoasa periulceroasă (71). Pasecinikov din Stavropol găseşte aceeaşi reducere a activităţii enzimei în marginea ulcerului şi mucoasa periulceroasă, concomitent cu acumularea unor produşi de lipoperoxidare în aceste zone.

Cercetările noastre, efectuate la bolnavi cu ulcer duodenal în fază activă, au demonstrat eficienţa injectării periulceroase, prin gastroscop, a SOD+CAT (Epurox) asupra durerii (104). Este posibil ca reducerea procesului inflamator al mucoasei din jurul ulcerului să explice şi rapiditatea cicatrizării observată la cîţiva bolnavi.

Ulcerul duodenal este consecinţa dezechilibrului dintre agresiunea acido-peptică şi rezistenţa mucoasei. Dar, în această boală nu există o diferenţă între secreţia gastrică a HCl şi pepsinei în faza de activitate şi acalmie, ceea ce presupune că remisiunea reprezintă o modificare în bine a rezistenţei mucoasei duodenale (140). Mai mult, ulcerul se cicatrizează în ciuda hipersecreţiei acide persistente. Aceste observaţii enigmă ale ulcerului duodenal demonstrează că integritatea mucoasei reprezintă un element etiologic important în patogeneza bolii.

Pentru implicarea RLO în ulcerogeneză pledează experimentele la animale menţionate anterior, constatările făcute la om de noi (104) şi mai ales de Salim (118, 121, 122). Pentru a dovedi intervenţia RLO în apariţia recidivelor ulcerului duodenal, s-a administrat oral soluţie de alopurinol (200 mg/zi) şi DMSO (2 g/zi), în patru prize, la interval de şase ore, comparativ cu alte două grupe de bolnavi în acalmie, la care s-au dat tablete placebo şi respectiv cimetidină (400 mg/zi) (118). La cei 220 bolnavi trataţi, procentul recidivelor ulcerului la un an a fost de 65% pentru grupul placebo, 30% cu cimetidină, 12% cu alopurinol şi 13% cu DMSO. Diferenţa este semnificativă între grupurile cu epuratori ai OH şi cimetidină ($p<0,05$) şi deosebit de semnificativă faţă de bolnavii din grupul placebo. Rezultatele prezentate pledează pentru intervenţia directă a inhibitorilor şi epuratorilor RLO în ulcerogeneză. Faptul că toţi bolnavii aleşi de autor au fost fumători, demonstrează că epuratorii folosiţi „inving" şi acest factor cunoscut de stimulare a generării RLO şi a recidivelor ulceroase. Superioritatea lor faţă de cimetidină îndreaptă terapia spre noi căi de prevenire a recidivelor ulcerului duodenal.

Derivații sulfhidrilici – cisteina și metil-metionin-sulfonium clorat (MMSC) exercită un efect citoprotector asupra mucoasei gastrice la șobolan (116). S-a cercetat influența lor asupra evoluției hemoragiei gastrice cauzate de antiinflamatoare nesteroidice, într-un studiu randomizat și controlat dublu-orb, la om (118). După demonstrarea endoscopică a hemoragiei și eroziunilor, s-a administrat fie 5 ml cisteină 2% (100 mg), fie 5 ml MMSC 10% (500 mg) la șase ore, timp de cinci zile. Din totalul de 105 bolnavi, hemoragia s-a repetat la 35% din grupul de control (tratați cu ser fiziologic) și 6% din cei cu cisteină și MMSC. Gastroscopia repetată la cele două grupe de bolnavi a evidențiat mucoasă hemoragică la 56% din grupul de control și numai la 14% din cei tratați. Derivații sulfhidrilici acționează citoprotector nu numai prin fixarea RLO, ci și prin stimularea secreției glicoproteinelor mucusului gastric și a sintezei de proteine. Aceste proprietăți conferă produșilor amintiți valoarea de viitori agenți terapeutici în hemoragiile gastrice la ulceroși și neulceroși.

Studii prospective recente efectuate la bolnavi cu fracturi pelvine însoțite de șoc hipovolemic au arătat că alopurinolul și DMSO reduc de peste șapte ori frecvența leziunilor acute gastrice „de stress" (122). Constatarea demonstrează implicarea directă a RLO în inducerea hemoragiilor gastrice „de stress" și utilitatea celor două substanțe în prevenirea acestora. Desigur, mecanismul de producere a leziunilor este ischemia consecutivă diminuării fluxului sanghin al mucoasei gastrice (73).

Este deosebit de interesantă constatarea făcută recent, privitor la inhibarea generării $O_2^{\cdot-}$ de către neutrofilele preincubate cu omeprazol (160). El are o mare afinitate pentru sistemul glutationului, a cărui inhibiție diminuă producerea $O_2^{\cdot-}$ de către neutrofile. Concluzia practică este că omeprazolul – cel mai puternic inhibitor al secreției HCl – are și o activitate antiinflamatoare, benefică pentru gastrita care însoțește ulcerul.

BOLILE INFLAMATOARE CRONICE ALE INTESTINULUI

În ultimii ani s-au acumulat numeroase date în favoarea participării RLO la patogeneza bolilor inflamatoare ale intestinului: rectocolita hemoragică și boala Crohn. Dispunem de cîteva argumente clinice, experimentale și de laborator, pe care le prezentăm în cele ce urmează.

1. **Aspectele clinice și morfologice** din aceste boli sugerează implicarea RLO în mecanismele patogenetice. Rolul stressului psihic în rectocolita hemoragică a fost mult timp dezbătut. Deși nu există dovezi clare cu privire la declanșarea bolii prin stress, este evident că el influențează nefavorabil evoluția bolii. Faptul că stressul crește numărul neutrofilelor periferice, permite să se presupună că există condițiile elaborării RLO, ca urmare a activării acestor celule (4). Pe de altă parte, cript-abcesele și depleția mucinelor din celulele caliciforme sînt corelate cu activitatea bolii. După cum vom vedea, atît abcesele din glandele Lieberkühn, cît și deficitul mucusului protector pot fi legate de hiperproducția RLO. În fine, marea incidență a cancerului de colon la rectocoliticii cu boală îndelungată poate fi explicată de

intervenția stressului oxidativ prelungit, care activează procarcinogenii sau promotorii tumorali endoluminali (8).

2. **Infiltratul inflamator** al mucoasei intestinale este constituit îndeosebi din fagocite, mai ales PMN și macrofage. În timpul episodului acut, migrează și se acumulează îndeosebi neutrofile capabile să producă o varietate de mediatori ai inflamației, inclusiv leucotriene și RLO. Rezultă leziuni extinse ale mucoasei (rectocolita hemoragică) sau transmurale (boala Crohn), incluzînd hiperpermeabilitatea vasculară, edemul, ulcerații. Aparența corelației dintre infiltratul neutrofilic și leziunile mucoasei a sugerat ideea că aceste celule au un rol important în patogeneza bolilor inflamatoare ale intestinului (63).

Fagocitele sînt activate de unii mediatori proinflamatori, ca LTB_4 și PAF, pentru a elibera cantități importante de enzime lizozomale și RLO în compartimentul interstițial. Generarea RLO este legată de concentrația mare a LTB_4 și PAF din mucoasa bolnavilor (130, 164). Pe de altă parte, există cercetări care au demonstrat că fagocitele obținute de la bolnavii în puseu răspund la variați stimuli proinflamatori, prin producerea unor cantități mai mari de RLO, comparativ cu fagocitele de la sănătoși (79, 134). Se știe că interacțiunea mediatorilor proinflamatori amintiți, a complexelor imune și produșilor bacterieni, cu receptorii corespunzători de pe suprafața neutrofilelor duce la creșterea consumului de oxigen, datorită activării NADPH-oxidazei și implicit producerea unor cantități mari de O_2^- (153).

Pe lîngă O_2^- și H_2O_2 derivat din acesta, neutrofilele activate secretă în mediul extracelular mieloperoxidaza (MPO). Creșterea de șase ori a activității acestei enzime în mucoasa inflamată a bolnavilor în puseu reflectă indirect producerea excesivă a

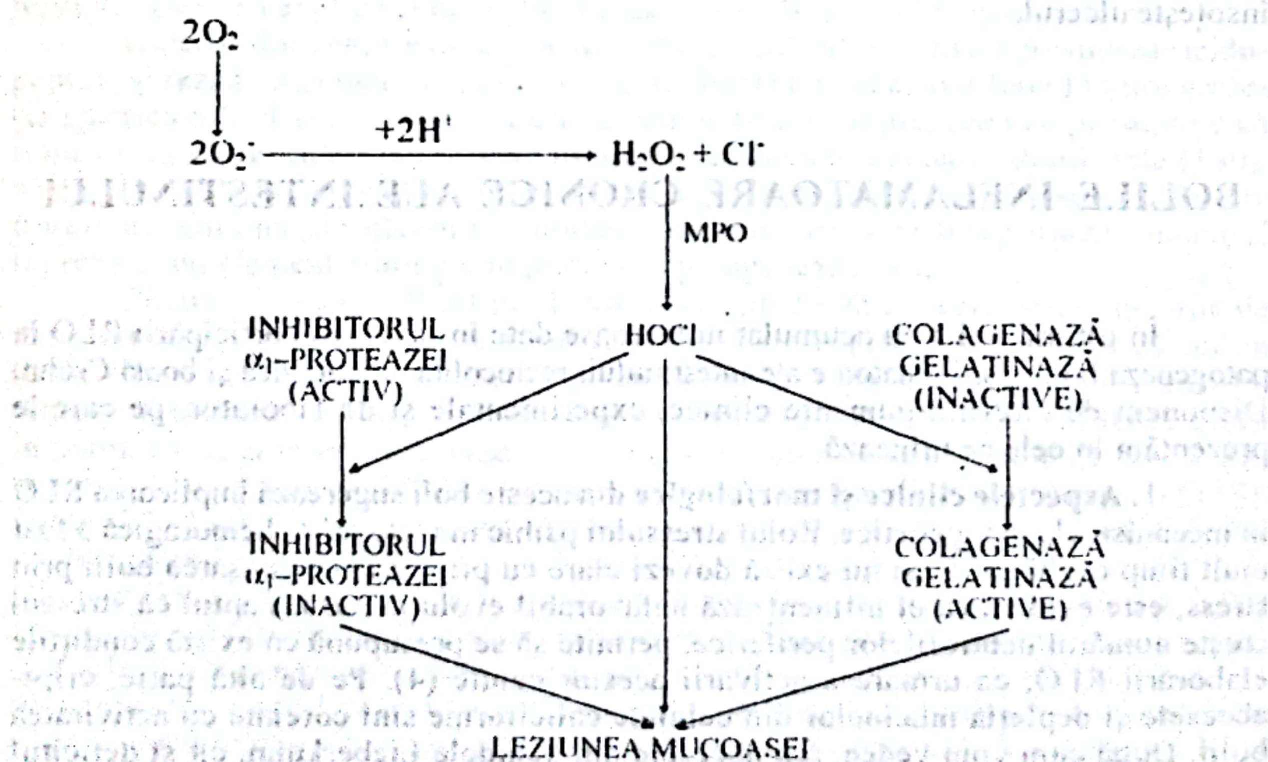


Fig. 4. Mecanismul leziunii mucoasei intestinale amorsat de RLO (Yamada, 169).

acidului hipocloros din radicalul $O_2^{\cdot}$ (137). MPO catalizează oxidarea Cl^- de către H_2O_2, rezultînd acidul hipocloros (HOCl), cel mai puternic sistem citotoxic produs de neutrofile, de 100–1000 ori mai activ ca $O_2^{\cdot}$ și H_2O_2 (163). Pe lîngă leziunile destructive ale mucoasei intestinale, HOCl crește semnificativ secreția intraluminală a Cl^-, avînd, alături de LTB_4, un rol important în patogeneza diareei. În fine, HOCl lezează epiteliul mucoasei și matricea interstițială în mod indirect, inactivînd inhibitorii proteazelor (îndeosebi elastaza), care sînt alfa$_1$-antitripsina și alfa$_2$-macroglobulina și activînd colagenaza și gelatinaza secretate de neutrofile. Fig. 4 ilustrează sintetic mecanismele amintite.

Și alte fagocite participă la elaborarea RLO din bolile inflamatoare ale intestinului (152). Astfel, macrofagele sînt foarte abundente în infiltratul inflamator al mucoasei, monocitoza este frecventă în rectocolita hemoragică, chemotactismul monocitelor fiind foarte crescut. Macrofagele izolate din mucoasa bolnavilor răspund foarte intens la stimulii producerii $O_2^{\cdot}$, comparativ cu monocitele circulante, generînd cantități mari de RLO, chiar spontan, semnificativ mai mult decît macrofagele din mucoasa indemnă (85).

3. **Creșterea chemiluminiscenței** exprimă indirect elaborarea unor concentrații ridicate de RLO. Chemiluminiscența fagocitelor circulante și din mucoasa inflamată, ca răspuns la stimuli (zimozan ș.a.), este evident crescută în puseele bolilor inflamatoare intestinale (134, 149, 166).

4. **Colita experimentală** constituie un model de studiu pentru evidențierea participării RLO la producerea leziunilor mucoasei intestinale. Cel mai frecvent, colita experimentală se realizează prin instilarea intrarectală a acidului acetic sau trinitrobenzen-sulfonic. Se mai poate produce colită experimentală și prin alte substanțe și circumstanțe: ischemie/reperfuzie, complexe imune, administrare de PAF și peptide chemotactice (159). Tratamentul cu SOD, alopurinol sau metoxipolietilenglicol reduce intensitatea procesului inflamator, în timp ce epuratorii specifici pentru OH sînt mai puțin eficienți (77). Aceste date permit ipoteza că $O_2^{\cdot}$, dar mai ales HOCl, sînt implicați în colita experimentală, mai puțin $OH^{\cdot}$. Cîteva studii foarte recente au demonstrat efectul SOD și CAT în atenuarea leziunilor din colita produsă de acidul acetic sau trinitrobenzen-sulfonic, fie înainte, fie la scurt timp după declanșarea bolii (20, 59, 69). Nu numai epuratorii specifici ai RLO s-au dovedit eficienți în colita experimentală, ci și medicamentele utilizate curent în tratamentul bolii la om, salazopirina și principiul ei activ, acidul 5-aminosalicilic (5-ASA) (56, 77).

5. **Eficiența terapiei cu glucocorticoizi și salazopirină** este tot o probă indirectă pentru intervenția RLO în mecanismele lezionale din rectocolita hemoragică și boala Crohn (4). Cortizonicele – cele mai eficace în puseul acut – inhibă infiltrația cu PMN și monocite-macrofage din zonele inflamate ale mucoasei, prin blocarea eliberării factorilor chemotactici și a celor care mediază modificările vasculare (prostaglandine, leucotriene, PAF, IL-1 și TNF). Ei induc sinteza lipocortinelor, familie de proteine care atenuează eliberarea acidului arahidonic, prin inhibarea fosfolipazei A_2 și inhibă expresia genelor unor citokine. Secundar, se reduce substanțial producerea RLO, legată îndeosebi de calea ciclooxigenazică și lipooxigenazică. Salazopirina, prin 5-ASA, este un epurator al $O_2^{\cdot}$ și OH, fapt dovedit recent prin evaluare directă cu metoda rezonanței magnetice de spin (2). 5-ASA anihilează eficient $O_2^{\cdot}$ și OH elaborați de neutrofilele umane stimulate cu acetat de forbol-

miristat sau zimozan, dar şi în sisteme necelulare de producere a $O_2^{\cdot}$ (3, 39a, 40). De asemenea, 5-ASA este un inhibitor puternic al reacţiilor catalizate de MPO, răspunzătoare de formarea HOCl (34, 62). Nu în cele din urmă, 5-ASA chelatează puternic fierul, inhibînd astfel reacţia Fenton, producătoare de OH (64).

6. **Deficitul protecţiei antioxidative** în rectocolita hemoragică şi boala Crohn este sprijinit de cercetările recente care au evidenţiat scăderea activităţii SOD în PMN şi mucoasa inflamată (158). Totodată, s-au găsit concentraţii scăzute ale SOD şi în eritrocitele acestor bolnavi (108). Recent, s-a constatat scăderea semnificativă a activităţii SOD în mucoasa inflamată şi a metaltioneinei (epurator puternic al $OH^{\cdot}$) în mucoasa inflamată şi indemnă de la bolnavii cu rectocolită hemoragică şi ileită Crohn (95). Nu s-au găsit deosebiri semnificative între cele două boli. Se pare că deficitul local al SOD şi metaltioneinei este consecinţa inactivării acestora de către H_2O_2 (74).

7. **Eficienţa terapeutică a epuratorilor specifici** este un alt argument al participării RLO la patogeneza leziunilor inflamatoare din rectocolita hemoragică şi boala Crohn. În 1985, un grup japonez a prezentat primele rezultate spectaculare în tratamentul acestor boli cu SOD încapsulat în liposomi (97). La scurt timp, noi am obţinut ameliorări evidente în puseele uşoare şi medii ale bolnavilor cu rectocolită hemoragică, prin administrare i.m. repetată a preparatului nostru de SOD + CAT de origine umană (Epurox) (39). Ulterior, s-au publicat două faze ale unui trial clinic francez în care, cu doze intermitente de SOD injectate i.m. timp îndelungat, s-au obţinut ameliorări clinice la 73–82% din pacienţii cu boală Crohn (51).

Care sînt sursele RLO în bolile inflamatoare cronice ale intestinului? Am arătat rolul PMN activate. O altă sursă importantă de $O_2^{\cdot}$ o constituie autooxidarea spontană a fierului feros care a fost redus de metaboliţii subpopulaţiei anaerobe a florei bacteriene fecale. Cantitatea crescută de fier provenită din degradarea hemoglobinei eritrocitelor abundente în lumenul intestinal constituie un factor de furnizare a excesului de RLO în rectocolita hemoragică (9). S-a arătat că hemoglobina ajunsă în interstiţiu poate media unele leziuni ale mucoasei, prin interacţiunea cu H_2O_2 derivat din fagocitele de la acest nivel. Produsul rezultat, feril-Hb este un puternic factor chemotactic pentru neutrofile şi un oxidant energic, capabil să iniţieze lipoperoxidarea şi degradarea glicoproteinelor (168). Acest produs este inhibat de CAT sau 5-ASA. O altă sursă a $O_2^{\cdot}$ este reprezentată de xantinoxidază, bacteriile intestinale şi activitatea lipooxigenazică a epiteliului. În rectocolita hemoragică, xantinoxidaza poate fi activată preferenţial de către proteazele eliberate, fie de către celulele inflamatoare, fie ca urmare a necrozei celulelor epiteliale. O altă sursă o reprezintă activitatea respiratorie a bacteriilor, îndeosebi a celor catalazo-negative şi bacilul Coli. În fine, $O_2^{\cdot}$ poate fi produs ca urmare a activităţii lipooxigenazice a celulelor epiteliale descuamate (28).

Efectele directe ale RLO în rectocolita hemoragică pot fi similare celor care duc la apariţia ulcerelor mucoasei gastrice şi duodenale (9). Medierea de către Fe^{2+} a transformării H_2O_2 în $OH^{\cdot}$ (reacţia Fenton) crează condiţiile agresiunii mucoasei colonului prin alterările componenţilor structurali tisulari, incluzînd proteinele, glucidele, lipidele şi acizii nucleici. Un model posibil pentru aceste efecte directe ale RLO poate porni de la neutrofilele activate, acumulate în cript-abcesele mucoasei, care generează $O_2^{\cdot}$ şi ulterior dismutează în H_2O_2. Cantitatea foarte redusă

de CAT din spațiul extracelular nu satisface nevoia de epurare a unei producții excesive de H_2O_2 aflate în exudatul inflamator, în schimb se realizează reacția Fenton, în prezența unei cantități abundente de Fe^{2+}, formă redusă în mediul relativ hipoxic al lumenului intestinal. Se produce astfel $OH^{\cdot}$, răspunzător principal de alterarea barierei mucoasei și ulterior lipoperoxidarea membranară la nivelul epiteliului de suprafață subiacent.

Legat de rolul mucusului, s-a elaborat teoria defectului sintezei și/sau accentuarea degradării acestuia în rectocolita hemoragică (78). S-a demonstrat că $OH^{\cdot}$ degradează prin depolimerizare mucinele, scăzînd vîscozitatea mucusului (63). Este posibil ca excesul de $OH^{\cdot}$ să altereze bariera protectoare a mucusului, lăsînd să pătrundă în lamina propria diferiți constituienți luminali, îndeosebi produși bacterieni. La acest nivel inițiază procesul inflamator, care se cunoaște că începe în lamina proprie și apoi ajunge la suprafață, la epiteliul de înveliș care se ulcerează. Unul din produșii bacterieni deosebit de activ este N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP), un tripeptid eliberat de b. Coli în timpul replicării sale. Acesta atrage și activează neutrofilele pentru a produce $O_2^{\cdot}$, H_2O_2 și HOCl (153). O dovadă a contribuției FMLP la amorsarea activării leucocitare și implicit producerea de RLO este oferită de modelul experimental de colită ulceroasă prin instilarea intrarectală a acestui tripeptid chemotactic (26). Degradarea concomitentă a epiteliului de suprafață de către proteazele eliberate din neutrofile explică vulnerabilitatea și mai mare a membranelor celulare pentru lipoperoxidare.

Efectele indirecte ale RLO sînt urmarea acțiunii chemotactice a produșilor lipoperoxidării. Acești factori chemotactici derivați din acțiunea RLO, eliberați din fagocite, pot funcționa ca mecanism feedback pozitiv care potențează răspunsul inflamator. Unul din cei mai importanți produși ai lipoperoxidării este 4-hidroxinonenal (4-HNE), un agent chemotactic extrem de puternic. În acest fel se perpetuează inflamația, ulcerația și hemoragia.

S-a propus și o altă ipoteză cu privire la rolul mediator al RLO în producerea leziunilor mucoasei (ulcerații) din rectocolita hemoragică și anume *ischemia/reperfuzia* ca eveniment inițial în patogeneza bolii (fig. 5). Cînd fluxul sanghin intestinal se reduce, ca răspuns la activarea simpatică determinată de stress, enzimele reducătoare ale NAD^+, xantin-dehidrogenaza și aldehid-dehidrogenaza sînt convertite, prin oxidare sau proteoliză limitată, la xantinoxidază și respectiv aldehid-oxidază. Această reacție duce la formarea RLO de către epiteliul mucoasei colonului și endoteliului vascular, în momentul cînd episodul ischemic cedează și este succedat de reperfuzie. Pe de altă parte, ischemia mucoasei induce sinteza PAF de către fagocite, trombocite și celulele endoteliale vasculare (72). PAF crește permeabilitatea vasculară, stimulează chemotactismul și aderarea leucocitară, fiind un activator al fagocitelor, care eliberează cantități mari de $O_2^{\cdot}$ (131). Concentrația fecală și tisulară a PAF este mult crescută în puseele din bolile inflamatoare ale intestinului și mult scăzută sub tratamentul cu glucocorticoizi și salazopirină (41, 46, 144). Dovada intervenției PAF și relației cu RLO o constituie ameliorarea evidentă a leziunilor inflamatoare induse de injectarea sa în vasele mezenterice, prin administrarea prealabilă a alopurinolului sau SOD+CAT (31).

Eliberarea RLO produce alterări structurale caracterizate prin hiperpermeabilitatea capilarelor și membranelor celulelor epiteliului de suprafață. Produșii bacterieni endoluminali (FMLP, endotoxine) difuzează în lamina propria, unde activează

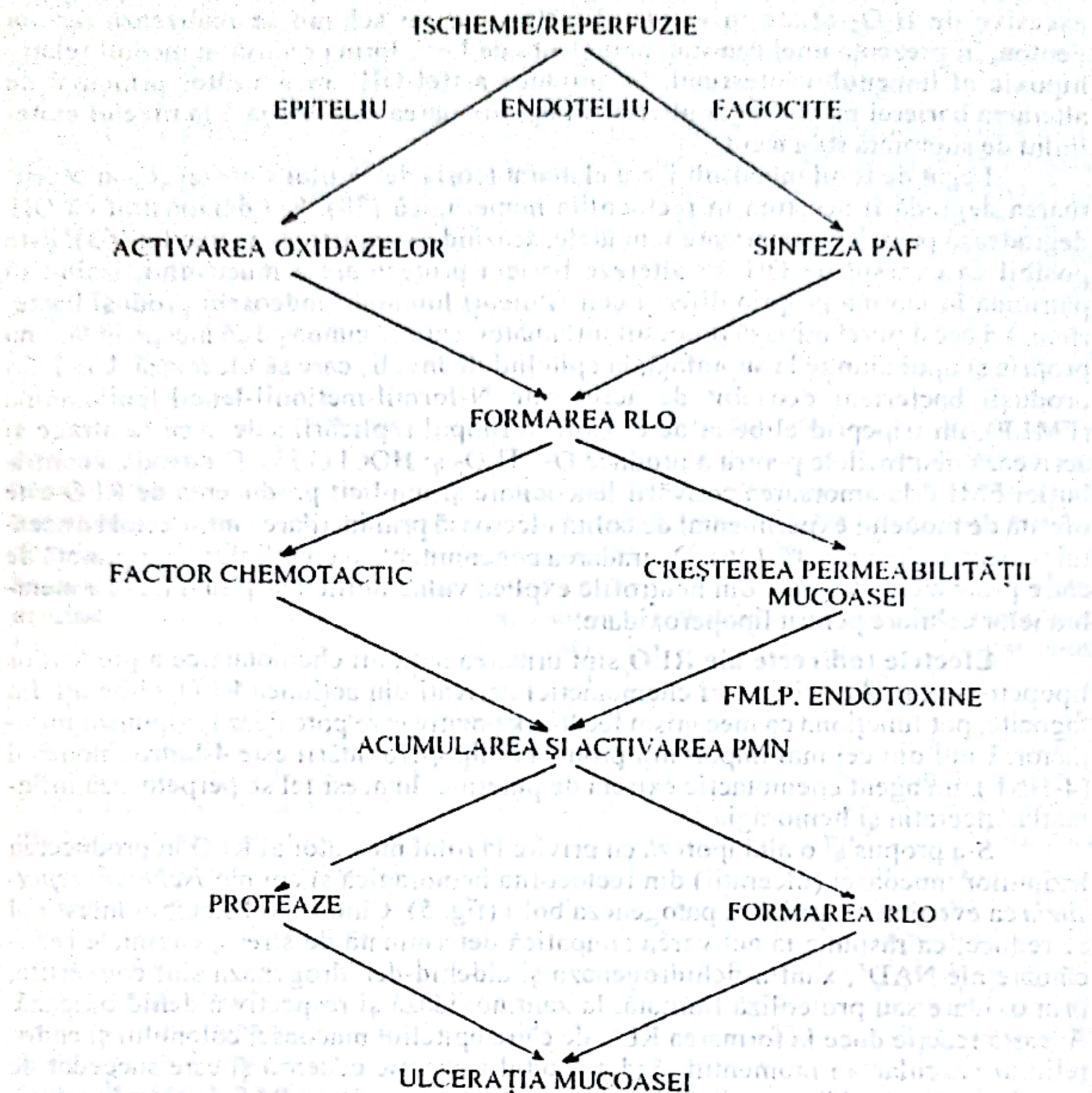


Fig. 5. Rolul ischemiei/reperfuziei în patogeneza rectocolitei hemoragice (Modificată după Grishan, 63 și Cueva, 31)

și acumulează fagocitele. Infiltrarea leucocitară este însoțită de producția susținută a RLO și eliberarea unor factori toxici stocați în granulele din citoplasmă (elastază, colagenază, proteine cationice). Ulcerațiile sînt consecința lipoperoxidării, degradării acidului hialuronic și colagenului, toate realizate de acțiunea conjugată a RLO cu toxinele neoxidative. Se presupune că în inflamația cronică, sinteza continuă a RLO de către fagocite produce depleția resurselor locale de enzime antioxidante, după care RLO reacționează cu componenții tisulari vulnerabili, cauzînd destrucții ireversibile. Contribuția mecanismului ischemiei/reperfuziei, alături de rolul fagocitelor, în

rectocolita hemoragică şi boala Crohn a fost recent actualizat pe baza constatării infarctelor intestinale multifocale şi episoadelor ischemice tranzitorii din aceste boli (126). Se presupune că ele au la bază creşterea presiunii intraluminale, hiperactivitatea simpatică splanhnică şi vasoconstricţia consecutivă (81).

În concluzie, RLO participă la iniţierea şi întreţinerea leziunilor inflamatoare, ulcerative şi hemoragice din rectocolita hemoragică şi boala Crohn. Unele aspecte practice, cu caracter profilactic sînt demne de luat în seamă pentru atenuarea stressului oxidativ (9): evitarea administrării orale a preparatelor de fier şi alimentaţiei cu aport excesiv de fier, folosirea chelatorilor fierului pe cale orală, colonizarea intestinului gros cu bacterii producătoare de antioxidanţi, suplimentarea cu antioxidanţi nutriţionali etc. Astfel, vitamina E se dovedeşte deosebit de utilă pentru efectul ei antiperoxidant, antiischemic, antitrombotic şi anticanceros (37).

BOLILE FICATULUI

Ficatul este unul din organele cel mai bine aprovizionate cu antioxidanţi, probabil datorită funcţiei sale importante de detoxifiere, în care oferta de RLO este mare. De exemplu, lipoperoxizii sînt prezenţi în bilă chiar în condiţii normale (44).

Intervenţia RLO în patogeneza unor leziuni hepatice este dovedită îndeosebi la animale de experienţă. Este unanim acceptat că stressul oxidativ este de importanţă majoră în dereglarea caleidoscopului funcţiilor metabolice hepatice, lipoperoxidarea fiind considerată cauza principală a leziunilor membrano-hepatocitare produse de diferite agresiuni (alcool, virusuri ş.a.) (80).

Din numeroasele mecanisme responsabile de formarea RLO, trei sînt relevante (6):

1) eliberarea de către NADPH-oxidaza membranară a fagocitelor,
2) prin acţiunea xantinoxidazei în ţesutul supus ischemiei/reperfuziei şi
3) prin reacţiile de oxidare-reducere dependente de enzimele microsomale.

1. **RLO fagocitari în leziunile hepatice.** Ipoteza acţiunii toxice a RLO asupra ficatului, ca urmare a eliberării lor extracelulare de către neutrofilele şi macrofagele activate imun, a fost recent propusă şi confirmată (5). Administrarea endotoxinelor la şobolani prealabil injectaţi i.v. cu macrofage hepatice activate de Corynebacterium parvum produce necroză hepatică masivă, concomitent cu nivele crescute ale produşilor de lipoperoxidare. Dovada intervenţiei RLO este triplă: corelaţia directă a necrozei cu concentraţia serică a MDA, reducerea semnificativă a extinderii leziunilor şi ratei mortalităţii prin pretratarea animalelor cu SOD şi demonstrarea in vitro a eliberării masive a RLO de către macrofagele activate de C. parvum, comparativ cu celulele Kupffer normale. Studiile efectuate pe culturi de hepatocite demonstrează acţiunea toxică directă a RLO eliberaţi de fagocite, fiind incriminat îndeosebi O_2^{-} (114).

2. **RLO şi leziunile hepatice prin ischemie/reperfuzie.** Această modalitate de agresiune a stressului oxidativ a cîştigat un mare interes în ultimii ani datorită

implicaţiilor în transplantul hepatic. Conform concepţiei lui McCord (92), secvenţa evenimentelor biochimice este următoarea: oxigenul furnizat în timpul ischemiei este insuficient pentru a menţine producţia de ATP → incapacitatea de a menţine gradientul ionic normal al celulei hepatice → creşterea concentraţiei Ca^{2+} intracelular → conversia xantindehidrogenazei în xantinoxidază. Pe de altă parte, metaboliţii ATP se acumulează în timpul ischemiei, inclusiv hipoxantina, substratul acţiunii xantinoxidazei. O dată cu reperfuzia tisulară, deci furnizarea unui exces de O_2^-, xantinoxidaza metabolizează hipoxantina şi transferă electroni direct oxigenului, ceea ce duce la formarea unei mari cantităţi de O_2^-. Alopurinolul, SOD şi CAT reduc severitatea leziunilor hepatice induse prin mecanismul ischemiei/reperfuziei (1, 7).

3. **RLO şi leziunile hepatice prin enzimele oxidative microsomale.** Două mecanisme sînt incriminate. Teoria convenţională sugerează că metabolizarea compuşilor xenobiotici de către enzimele microsomale creşte concentraţia produşilor care se fixează covalent de macromoleculele celulare şi dereglează funcţiile hepatocitului. A doua teorie presupune că în timpul metabolizării xenobioticelor de către enzimele microzomale, citocromii şi/sau metaboliţii xenobioticelor transferă electroni oxigenului, formînd RLO. A doua eventualitate este propusă ca mecanism al hepatotoxicităţii acetaminofenului şi alcoolului (24, 53).

Din punct de vedere clinic, s-a dovedit şi interesează în mod deosebit participarea RLO la patogeneza leziunilor din hepatitele toxice, hepatitele virale, ciroza biliară primitivă, boala Wilson, hemocromatoză şi sindromul Dubin-Johnson.

Hepatitele toxice sînt, în cea mai mare parte, consecinţa stressului oxidativ. Tetraclorura de carbon (CCl_4) este un model de leziune produsă de RLO, agresiunea primară fiind lipoperoxidarea membranei hepatocitului. Totodată, intoxicaţia cu CCl_4 determină reducerea importantă a activităţii SOD şi GSH-Px din ficat (86). Vitamina E şi alţi antioxidanţi previn acest proces. Acetaminofenul induce depleţia GSH şi necroza hepatocelular... Halotanul, hidrazinele, alfa-metildopa amorsează de asemenea lipoperoxidarea (110). În cazul halotanului intervine şi mecanismul ischemiei/reperfuziei, care se poate declanşa în timpul anesteziei.

Etanolul, cea mai frecventă cauză a hepatopatiilor la om, exercită efectele toxice prin intermediul RLO. Agresiunea depinde de metabolismul său din citosol, sub acţiunea alcool-dehidrogenazei. Produsul dehidrogenării este acetaldehida, hepatotoxică prin formarea O_2^-, în urma interacţiunii ei cu aldehid-oxidaza (82).

Există trei tipuri de radicali liberi elaboraţi în timpul intoxicaţiei acute cu alcool etilic: derivaţi din etanol, RLO formaţi în timpul metabolismului etanolului şi radicalii liberi proveniţi din lipoperoxidare (42). Pentru explicarea hiperproducţiei radicalilor liberi sub acţiunea etanolului, există patru ipoteze (35): 1) provenienţa din interacţiunea citocromului P450 cu etanolul şi radicalii liberi endogeni; 2) din reacţia citocromului P450, etanolului şi NADPH-citocrom C reductazei; 3) reacţia etanolului cu NADPH-oxidaza microsomală; 4) interacţiunea xantinoxidazei cu acetaldehida, rezultînd O_2^- şi acetat. La acestea se poate adăuga un mecanism mai recent evidenţiat în hepatita acută alcoolică: acetaldehida alterează membrana hepatocitară, rezultînd constituenţi care activează complementul şi stimulează producerea O_2^- de către neutrofile (165). Pe de altă parte, metabolizînd etanolul, hepatocitele eliberează factori chemotactici, ca LTB_4, de către neutrofile, accentuînd aglomerarea acestor celule la nivelul ficatului (112).

Cea mai importantă modificare morfologică în hepatita acută indusă de etanol este acumularea grăsimilor, necroza fiind, în general, neînsemnată. În cazurile cronice, necroza devine mai relevantă, intensitatea ei fiind în relație directă cu lipoperoxidarea și indirectă cu scăderea nivelelor GSH (132). Lipoperoxidarea este produsă de augmentarea producției radicalilor liberi și/sau diminuarea sistemelor de antioxidare. În alcoolismul cronic 4/5 din bolnavi au concentrații serice mult crescute ale produșilor de lipoperoxidare (55). Dozarea MDA din ser permite aprecierea lipoperoxidării hepatice, deoarece există o corelație directă între creșterile MDA din cele două sectoare ale organismului (148). Totodată, s-a semnalat o corelație directă între concentrația MDA și nivelul ASAT, ceea ce înseamnă o relație între lipoperoxidare și hepatocitoliză (35).

Producerea mitocondrială excesivă a $O_2^{\cdot}$ a fost demonstrată recent, explicînd precocitatea alterării acestui organit în intoxicația alcoolică (99). Generarea excesivă a $O_2^{\cdot}$ în citosol a fost constatată în ficatul șobolanilor „hrăniți" cronic cu etanol, dar activitatea SOD a rămas nemodificată, ceea ce crează dezechilibrul dintre prooxidanți și antioxidanți (14). La maimuțe care au ingerat zilnic, timp de patru ani, etanol s-a găsit o reducere a activității SOD-Cu, Zn hepatice (76). Alte cercetări au demonstrat că activitatea scăzută a CAT precede pe aceea a SOD (111). Deoarece $O_2^{\cdot}$ inhibă CAT, iar H_2O_2 inhibă SOD, supraproducția $O_2^{\cdot}$ poate fi inițiatoarea diminuării activității celor două enzime antioxidante (100). Spre deosebire de țesutul hepatic, în eritrocite crește constant activitatea SOD la bolnavii cu hepatopatii alcoolice, dozarea acestei enzime fiind propusă ca un test biologic al alcoolismului (50).

Participarea altor factori pro- și antioxidanți în hepatopatia alcoolică are unele implicații practice. Ficatul alcoolicilor conține cantități importante de fier, puternic catalizator al formării $OH^{\cdot}$ (25). Depozitarea fierului se corelează ca amploare cu produșii de lipoperoxidare și este în relație inversă cu concentrația hepatică a GSH (141). Seleniul, parte integrantă a GSH-Px, cu rol esențial în protecția față de lipoperoxidare, prezintă nivele serice și hepatice scăzute la alcoolici cu și fără ciroză (157). Mai nou, s-a arătat că alcoolismul cronic determină creșterea marcată a alfa-tocoferol-chinonei, metabolit al vitaminei E, consecutiv reacției cu RLO (75). Se deduce că deficitul acestei vitamine reprezintă un factor permisiv al acțiunii hepatotoxice a etanolului, ea fiind „ultima linie de apărare" a membranei hepatice împotriva lipoperoxidării (91).

O problemă importantă este de a ști dacă lipoperoxidarea este cauza sau efectul toxicității etanolului asupra ficatului (35). Pentru prima eventualitate pledează creșterea importantă a concentrației pentanului doar în ciroza alcoolică, nu și în cirozele nealcoolice. Nivelele ridicate ale MDA serice în steatoză, deci în absența hepatocitolizei, evocă o cauzalitate a lipoperoxidării. În același sens argumentează scăderea concentrației GSH și creșterea nivelului dienelor conjugate, atît în steatoză cît și în leziunile grave de origine alcoolică. Pentru ipoteza a doua pledează creșterea concentrației pentanului și MDA în cirozele și hepatitele acute alcoolice, în care există hepatocitoliză, dar nu și în steatoză. Cercetări ulterioare urmează să clarifice aceste ipoteze.

Un aspect particular pentru hepatopatiile alcoolice și alcoolism îl prezintă tratamentul cu disulfiram (antalcool), folosit în curele de dezalcoolizare. Acesta este scindat in vivo în două molecule de dietil-ditiocarbamat, un puternic inhibitor al SOD din citosol (58). Există deci riscul amorsării unor leziuni hepatotoxice la alcoo-

licii care folosesc acest preparat, prin cumularea acţiunii prooxidante a alcoolului cu aceea „antiantioxidantă" a disulfiramului.

Hepatitele virale acute şi cronice. Activarea macrofagelor din hepatitele virale poate duce la elaborarea RLO. Dispunem de citeva probe indirecte în acest sens. Astfel, activitatea SOD este crescută în ficatul bolnavilor cu hepatită virală acută (154), fiind expresia efortului antioxidant, probabil eficient. În hepatita cronică, serul şi ficatul bolnavilor conţin cantităţi mari de lipoperoxizi (89). În hepatita cronică activă tip B creşte semnificativ nivelul MDA serice (93). Proba terapeutică este adusă de normalizarea MDA, scăderea activităţii SOD şi creşterea GSH-Px după tratamentul cu un epurator al RLO, cyanidanol (Catergen) (103). Activitatea SOD totale (SOD-Cu, Zn din citosol şi SOD-Mn mitocondrială) scade semnificativ în hepatita cronică activă şi ciroză, dar creşte în ficatul bolnavilor cu hepatită virală acută (155). SOD-Cu, Zn şi CAT scad mult la toţi bolnavii, exceptînd cei cu hepatită cronică persistentă, în timp ce activitatea SOD-Mn şi GSH-Px este normală în toate formele evolutive de hepatită şi ciroză postvirală.

Celulele Kupffer sint supranumite „macrofage tisulare". Ele au o mare capacitate de a ingera particule exogene, inclusiv microorganisme, jucind un rol important în mecanismele de apărare ale organismului. În 1981 s-a observat pentru prima dată că celulele Kupffer eliberează O_2^- în timpul fagocitării particulelor de zimosan (12). Se presupune că O_2^- provine din NADPH-oxidază, prin şuntul hexozomonofosfat, similar aceluia al neutrofilelor. Ulterior, s-a demonstrat că celulele Kupffer pot fi activate imunologic pentru a secreta cantităţi mari de O_2^- şi H_2O_2 (90). Nu există încă cercetări care să prezinte o posibilă relaţie între aceste macrofage, virusurile hepatitei, activatorii imuni, limfokine etc. în hepatite şi ciroze. Este posibil ca lipoperoxidarea membranară hepatocitară din hepatite şi ciroze să fie iniţiată de RLO produşi de celulele Kupffer în urma activării imune.

Ciroza biliară primitivă. În această boală s-a demonstrat recent, cu ajutorul anticorpilor monoclonali, creşterea constantă şi considerabilă a nivelului seric al SOD-Mn (120). Aceste modificări au fost găsite chiar în fazele incipiente ale bolii. Tehnicile histoimunoenzimatice pe piese bioptice au evidenţiat expresia crescută a acestei enzime în celulele epiteliale lezate ale ductulilor biliari interlobulari şi hepatocitele degenerate. Boala fiind caracterizată prin destrucţia ductulilor biliari interlobulari, se poate deduce că activitatea crescută a SOD-Mn este consecinţa generării unor cantităţi mari de O_2^- la acest nivel. Creşterea nivelelor SOD-Mn nu este consecutivă colestazei, deoarece concentraţia enzimei nu se corelează cu aceea a bilirubinei „directe", fosfatazei alcaline şi gama-glutamiltranspeptidazei. Se ştie că în fazele incipiente ale cirozei biliare primitive, morfologic se constată „colangita destructivă nesupurativă cronică" la nivelul epiteliului ductular, cu infiltraţie masivă a macrofagelor şi limfocitelor, colestaza fiind încă absentă (127).

Faptul că sinteza enzimei a putut fi indusă de către IL-1, TNF şi lipopolizaharide, substanţe cunoscute ca stimulatoare ale elaborării O_2^- de către neutrofile şi celulele endoteliale, presupunem că nivelul crescut al SOD-Mn reflectă efortul de epurare a O_2^-. Pe de altă parte, în stadiile avansate ale bolii se constată acumularea hepatică a cuprului, care depăşeşte de 10–100 ori nivelele din ficatul normal, ori Cu^{2+} este un puternic catalizator al reducerii O_2 la O_2^- (22). În fine, deficitul de vitamină E din colestaza cronică poate amplifica agresiunea tisulară a RLO (145).

Boala Wilson exprimă mai bine „toxicoza cuprică". Creşterea concentraţiei O_2^- poate apare datorită deficitului de ceruloplasmină, epurator SOD-like din spaţiul extracelular, care este răspunzătoare de: 1) diminuarea activităţii antioxidante; 2) depozitarea cuprului în ficat, reducerea prin grupările SH a Cu^{2+} în Cu, cu furnizarea consecutivă a O_2^- şi 3) autooxidarea Fe^{3+} în locul oxidării Fe^{2+} în Fe^{3+}, de către ceruloplasmină. Glutationul hepatic este scăzut şi se constată alterări mitocondriale (80). Expresia genei metaltioneinei, agentul de fixare intracelulară a cuprului, este reglată de metale. Nivelele ridicate ale ei, realizate prin administrarea zincului, oferă protecţie celulelor hepatice faţă de RLO.

Hemocromatoza se caracterizează prin depozitarea excesivă a fierului în hepatocite, ceea ce poate duce la fibroză şi ciroză. Chiar cantităţile mici de Fe^{3+} pot genera $OH^·$, promovînd lipoperoxidarea membranei hepatocitare (30). Cercetările experimentale au arătat că supraîncărcarea ficatului cu fier depăşeşte capacitatea hepatocitelor de a menţine fierul în stare ferică (Fe^{3+}), fixat de proteine, ceea ce crează un supliment de Fe^{2+}, care catalizează reacţia Fenton, generatoare de $OH^·$. Administrarea vitaminei C este contraindicată la bolnavii cu hemocromatoză deoarece favorizează reducerea Fe^{3+} în Fe^{2+}.

Sindromul Dubin-Johnson este o formă ereditară de hiperbilirubinemie conjugată, ce se caracterizează prin acumularea progresivă a lipofuscinei în hepatocite. Se constată deficitul selectiv al SOD-Mn, în timp ce activitatea SOD-Cu, Zn citosolice este normală (54). Se realizează condiţiile unui exces de RLO, care amorsează lipoperoxidare şi depunere de lipofuscină.

BIBLIOGRAFIE

1. ADKISON D., HOLLWARTH M.E., BENOIT J.N., PARKS D.A., McCORD J.M., GRANGER D.N., *Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver.* Acta Physiol. Scand., 1986, 548, Suppl., 101–107.
2. ALLGAYER H., HÖFER P., SCHMIDT M., BÖHNE P., KRUIS W., GUGLER R., *Different radical scavenger properties of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and ist derivatives: a comparative electron spin resonance (ESR) study.* Gastroenterology, 1990, 98, A156.
3. ALLGAYER H., RANG S., HÖFER P., KRUIS W., RETEY J., GUGLER R., *Superoxide radical (O_2^-) inhibition by sulfasalazine (SAZ) and aminisalicylates: extra vs. intracellular action.* Gastroenterology, 100, A556.
4. ALLGAYER H., *Clinical relevance of oxygen radicals in inflammatory bowel disease.* Facts and fashion. Klin. Wochenschr., 1991, 69, 1001–1003.
5. ARTHUR M.J.P., BENTLEY I., KOWALSKI-SAUNDERS P., TANNER A.R., MILLWARD-SADLER G.H., WRIGHT R., *Oxygen-derived free radicals promote hepatic injury in the rat.* Gastroenterology, 1985, 89, 1114–1122.
6. ARTHUR M.J.P., *Reactive oxygen intermediates and liver injury.* J. Hepatol., 1988, 6, 125–131.
7. ATALLA S.L., TOLEDO-PEREYRA L.H., MAC KENZIE G.H., CEDERNA J.P., *Influence of oxygen-derived free radical scavengers on ischemic livers.* Transplantation, 1985, 40, 584–590.

8. BABBS C.F., *Hypothesis paper: Free radicals and the etiology of colon cancer.* Free Rad. Biol. Med., 1990, 8, 191-200.
9. BABBS C.F., *Oxygen radicals in ulcerative colitis.* Free Rad. Biol. Med. 1992, 13, 169-181.
10. BASSO D., PANOZZO M.P., FABRIS C., DEL FAVERO G., MEGGIATO T., FOGAR P., MEANI A., FAGGIAN D., PLEBANI M., BURLINA A., NACCARATO R., *Oxygen derived free radicals in patients with chronic pancreatic and other digestive diseases.* J. Clin. Pathol., 1990, 43, 403-405.
11. BEILKE M.A., COLLINS-LECH C., SOLNLE P.G., *Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils.* J. Lab. Clin. Med., 1987, 110, 91-96.
12. BHANTNAGAR R., SCHIRMER R., ERNST M., DECKER K., *Superoxide release by zymosan-stimulated rat Kupffer cells in vitro.* Eur. J. Biochem., 1981, 119, 171-176.
13. BLIND P.J., MARKLUND S.L., STENLING R., DAHLGREN S.T., *Parenteral superoxide dismutase plus catalase diminishes pancreatic edema in sodium taurocholate-induced pancreatitis in the rat.* Pancreas, 1988, 3, 563-567.
14. BOVERIS A., FRAGA C.G., VARSAVSKY A.I., KOCH O.R., *Increased chemiluminescence and superoxide production in the liver of chronically ethanol-treated rats.* Arch. Biochem. Biophys., 1983, 227, 534-541.
15. BRAGANZA J.M., WICKENS D.L., CAWOOD P., DORMANDY T.L., *Lipid peroxidation products in bile of patients with pancreatic disease.* Lancet, 1983, 2, 375-378.
16. BRAGANZA J.M., HOLMES A.M., MORTON A.R., STALLEY L., KU R., KISHEN R., *Acetylcysteine to treat complications of pancreatitis.* Lancet, 1986, 1, 914-915.
17. BRAVO-CUELLAR A., HOMO-DELARCHE F., RAMOS-ZEPEDA R., DUBOUCH P., CABANNES J., ORBACH-ARBOUYS S., *Increased phagocytic activity of peripheral blood monocytes after intravenous injection of phospholipase A_2 to monkeys.* Immunol. Letters, 1991, 28, 5-10.
18. BRUCE C., SCOTT P.D., RICKERS A., SCHOFIELD D., McCLOY R.F., BRAGANZA J.M., *No ascorbic acid in acute pancreatitis patients' sera.* Gut, 1991, 32, A342.
19. BUIKLEY G.B., *The role of oxygen free radicals in human disease processes.* Surgery, 1983, 94, 407-411.
20. BURAKOFF R., ZHAO L., JOSEPH L., KOO H., ROSENFELD W., *SOD prevents colitis and attenuates eicosanoid release and motility changes in trinitrobenzensulphonic acid rabbit colitis.* Gastroenterology, 1991, 100, A565.
21. BÜCHLER M., MALFERTHEINER P., SCHÄDLICH H., NEVALEINEN T.J., FRIESS H., BEGER HG., *Role of phospholipase A_2 in human acute pancreatitis.* Gastroenterology, 1989, 97, 1521-1526.
22. CADENAS E., *Biochemistry of oxygen toxicity.* Annu. Rev. Biochem., 1989, 58, 79-110.
23. CARP H., JANOFF A., *In vitro suppression of serum elastase-inhibitory capacity by reactive oxygen species generated by phagocytosing polymorphonuclear leukocytes.* J. Clin. Invest., 1979, 63, 793-797.
24. CEDERBAUM A.I., *Microsomal generation of hydroxyl radicals: its role in microsomal ethanol oxidising system (MEOS) activity and requirement for iron.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 492, 35-49.
25. CHAPMAN R.W., MORGAN M.Y., LAULICHT M., *Hepatic iron state and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis.* Dig. Dis. Sci., 1982, 27, 909-916.

26. CHESTER J.F., ROSS J.S., MALT R.A., WEITZMAN S.A., *Acute colitis produced by chemotactic peptides in rats and mice.* Amer. J. Pathol., 1985, 121, 284–290.
27. COCHRAN T.A., STEFAUKO J., MOORE C., SAIK R.P., *Cytotoxic free radicals in stress ulceration.* Surg. Forum, 1983, 33, 159–161.
28. CRAVEN P.A., PFANSTIEL J., DE RUBERTIS F.R., *Role of reactive oxygen in bile salts stimulation of colonic epithelial proliferation.* J. Clin. Invest., 1986, 77, 850–859.
29. CROSS C.E., HALLIWELL B., ALLEN A., *Antioxidant protection: a function of tracheobronchial and gastrointestinal mucus.* Lancet, 1984, 1, 1328–1330.
30. CROSS C., HALLIWELL B., BORISH E.T., PRYOR W.A., AMES B.N., SAUL R.L., McCORD J.M., HARMAN D., *Oxygen radicals and human disease.* Ann. Int. Med., 1987, 107, 526–545.
31. CUEVA J.P., HSUEH W., *Role of oxygen derived free radicals in platelet activating factor induced bowel necrosis.* Gut, 1988, 29, 1207–1212.
32. CZEGLEDI B., JAVOR T., NAGY L., PATTY I., TIGYI A., TARNOK F., ZSOLDOS T., MOZSIK Gy., *The interrelationships between the lipid peroxidation, superoxid dismutase activity, development of gastric H⁺ secretion and gastric mucosal damage produced by intragastric administration of aspirin in pylorus-ligated rats.* Int. J. Tiss. React., 1986, 8, 23–30.
33. DABROWSKI A., GABRYELEWICZ A., WERESZCZYNSKA U., CHYCZEWSKI L., *Oxygen-derived free radicals in cerulein-induced acute pancreatitis.* Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23, 1245–1249.
34. DALLEGRI F., OTTONELLO L., BALLESTRERO A., BOGLIOLO F., FERRANNDO F., *Cytoprotection against neutrophil derived hypochlorous acid: A potential mechanism for the therapeutic action of 5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis.* Gut, 1990, 31, 184–186.
35. DARMONI S.J., LINDENBAUM A., POYNARD T., NAVEAU S., CHAPUT J.C., *Lipoperoxydation, radicaux libres et maladies alcooloques du foie.* Gastroenterol. Clin. Biol., 1986, 10, 752–759.
36. DEBY C., GOUTIER ., *New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases.* Biochem. Pharmacol., 1990, 39, 399–405.
37. DEJICA D., *Radicalii liberi și antioxidanții nutriționali.* Pract. Med. Int., 1991, 1, 24.
38. DEJICA D., SZEGLI G., HEROLD A., BUCURENCI N., MAZILU E., *Local treatment with Epurox (Superoxide dismutase and catalase of human origin) in the chronic inflammatory and degenerative rheumatism.* Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1986, 45, 299–310.
39. DEJICA D., *Epurox.* Litogr. Inst. Cantacuzino, 1986.
39a. DEJICA D., SIPKA S., SZEGEDI Gy., ERDÖSSY S., *Effect of Epurox and 5-aminosalicylic acid on the mannozyn induced chemiluminescence of human phagocytes in whole peripheral blood. Symp.* Role of Free Radicals in Biological Systems, Balatonaliga, Hungary, 11–13 V 1991.
40. DEL SOLDATO P., CAMPIERI M., BRIGNOLA C., BAZZOCHI G., GIONCHETTI P., LANFRANCHI G.A., *A possible mechanism of action of sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel diseases: interaction with oxygen free radicals.* Gastroenterology, 1985, 89, 1215–1216.
41. DENIZOT Y., CHAUSSADE S., COLOMBEL J.F., BENVENISTE J., COUTURIER D., *Présence du mediateur de l' inflammation paf-acether dans les selles de patients atteints d' enterocolite inflammatoire.* C.R. Acad. Sci. (Paris), 1991, 312, 329–333.
42. DIANZANI M.U., *The role of free radicals in liver damage.* Proc. Nutr. Soc., 1987, 46, 43–52.

different animals. Biochem. Biophys. Rec. Commun., 1977, 77, 1525–1535.

88. MATSUBARA T., ZIFF M., *Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines.* J. Immunol., 1986, 137, 3295–3298.

89. MATSUMURA T., SATO S., FUSAMOTO H., KAWANO T., ABE H., SUEMATSU T., *Liver and serum lipoperoxide levels in chronic liver disease.* Jpn. J. Gastroenterol., 1981, 78, 1613–1618.

90. MATSUO S., NAKAGAWARA A., IKEDA K., MITSUYAMA M., NOMOTO K., *Enhanced release of reactive oxygen intermediates by immunologically activated rat Kupffer cells.* Clin. Exp. Immunol., 1985, 59, 203–209.

91. McCAY P.B., Vitamin E: *Interaction with free radicals and ascorbate.* Annu. Rev. Nutr., 1985, 5, 323–340.

92. McCORD J.M., *Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury.* New Engl. J. Med., 1985, 312, 159–163.

93. MEZES M., PAR A., NÈMETH P., JÀVOR T., *Studies of the blood lipid peroxide status and vitamine E levels in patients with chronic active hepatitis and alcoholic liver disease.* Int. J. Clin. Pharm. Res. 1986, 6, 333–338.

94. MOZSIK Gy., JÀVOR T., ZSOLDOS T., TIGYI A., *The interrelationship between the development of ethanol-, HCl, NaOH and NaCl-induced gastric mucosal damage and the gastric mucosal superoxide dismutase activity in the rats.* Acta Physiol. Hung., 1984, 64, 309–314.

95. MULDER T.P.J., VERSPAGET H.W., JANSSENS A.R., DE BRUIN P.A.F., PEÑA A.S., LAMERS C.B.H.W., *Decrease in two intestinal copper/zinc containing proteins with antioxidant function in inflammatory bowel disease.* Gut, 1991, 32, 1146–1150.

96. NIEDERAU C., SCHULTZ H.U., LĚTKO G., *Involvement of free radicals in the pathophysiology of chronic pancreatitis: potential of treatment with antioxidant and scavenger substances.* Klin. Wochenschr., 1991, 69, 1018–1024.

97. NIWA Y., SOMIYA K., MICHELSON A.M., PUGET K., *Effect of liposomal-encapsulated superoxide dismutase on active oxygen-related human disorders.* A preliminary study. Free Rad. Res. Commun., 1985, 1, 137–153.

98. NONAKA A., MANABE T., TOBE T., *Effect of a new synthetic ascorbic acid derivative as a free radical scavenger on the development of acute pancreatitis in mice.* Gut, 1991, 32, 528–532.

99. NORDMANN R., RIBIERE C., ROUACH H., *Alcool et radicaux libres: données actuelles.* Méd. Sci., 1988, 6, 336–345.

100. NORDMANN R., RIBIERE C., ROUACH H., *Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury.* Free Rad. Biol. Med., 1992, 12, 219–240.

101. NORONHA M., FERREIRA DE ALMEID M.J., DREILING D.A., BORDALO D., *Alcohol and the pancreas. I. Minimal inflammation.* Amer. J. Gastroenterol., 1981, 76, 114–119.

102. ONO M., SEKIYA C., OHHIRA M., OHHIRA M., NAMIKI M., ENDO Y., SUZUKI K., MATSUDA Y., TANIGUCHI N., *Elevated level of serum Mn-superoxide dismutase in patients with primary biliary cirrhosis: Possible involvement of free radicals in the pathogenesis in primary biliary cirrhosis.* J. Lab. Clin. Med., 1991, 118, 476–483.

103. PAR A., MEZES M., NÈMETH P., JÀVOR T., *Effect of cyanidanol on the blood lipid peroxide status in patients with chronic hepatitis.* Int. J. Clin. Pharm. Res., 1985, 5, 389–393.

158. VERSPAGET H.W., PENA A.S., WETERMAN I.T., LAMERS C.B.H.W., *Diminished neutrophil function in Crohn's disease and ulcerative colitis identified by decreased oxidative metabolism and low superoxide dismutase content.* Gut, 1988, 29, 223–228.
159. VERSPAGET H.W., MULDER T.P.J., VAN DER SLUYS WEER A., PENA A.S., LAMERS C.B.H.W., *Reactive oxygen metabolites and colitis: a disturbed balance between damage and protection. A selective review.* Scand. J. Gastroenterol., 1991, 26, Suppl. 188, 44–51.
160. WANDALL J.H., *Effects of omeprazole on neutrophil chemotactis, superoxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245.* Gut, 1992, 33, 617–621.
161. WARREN J.S., JOHNSON K.J., WARD P.A., *Oxygen radicals in cell injury and cell death.* Pathol. Immunopathol. Res., 1987, 6, 301–315.
162. WARSO M.A., LANDS W.E.M., *Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxan physiology and pathophysiology.* Brit. Med. Bull., 1983, 39, 277–280.
163. WEISS S.J., *Tissue destruction by neutrophils.* New Engl. J. Med., 1989, 320, 365–376.
164. WENGROWER D., LIAKIM R., KARMELI F., RAZIN E., RACHMILEWITZ D., *Pathogenesis of ulcerative colitis (UC): enhanced colonic formation of inositol phosphates (IP) and platelet activated factor (PAF).* Gastroenterology, 1987, 92, 1691.
165. WILLIAMS A.J.K., BARRY R.E., *Free radical generation by neutrophils: a potential mechanism of cellular injury in acute alcoholic hepatitis.* Gut, 1987, 28, 1157–1161.
166. WILLIAMS J.G., *Phagocytes, toxic oxygen metabolites and inflammatory bowel disease: implications for treatment.* Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., 1990, 72, 253–262.
167. WISNER J., GREEN D., FERRELL L., RENNER I., *Evidence for a role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of caerulein induced acute pancreatitis.* Gut, 1988, 29, 1516–1523.
168. YAMADA T., VOLKMER S., GRISHAM M.B., *The effect of sulfasalazin and metabolites on hemoglobin-catalyzed lipid peroxidation.* J. Free Rad. Biol. Med., 1991, 10, 41–49.
169. YAMADA T., GRISHAM M.B., *Role of neutrophil-derived oxidants in the pathogenesis of intestinal inflammation.* Klin. Wochenschr., 1991, 69, 988–994.
170. YOSHIKAWA T., YOSHIDA N., NAITO Y., TAKEMURA T., MIYAGAWA H., TANIGAWA T., KONDO M., *Role of oxygen radicals in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by water immersion restraint stress and burn stress in rats.* J. Clin. Biochem., 1990, 8, 227–234.
171. YOUNAN F., PEARSON J.P., ALLEN A., VENABLES C.W., *Changes in the structure of the mucus gel on the mucosal surface of the stomach in association with peptic ulcer disease.* Gastroenterology, 1982, 82, 827–831.
172. ZSOLDOS T., CZEGLEDI B., TIGYI A., JÀVOR T., MOZSIK Gy., *Interrelationships between the development of the gastric cytoprotective effects of prostacyclin, atropine, cimetidine and the gastric mucosal superoxide dismutase activity in rats.* Acta Physiol. Hung., 1984, 64, 325–330.
173. ZVERSHKHANOVSKY F.A., SIMONYAN M.A., VAINSTEIN S.G., GRIVENKO G.P., *Protective effect of superoxide dismutase on impairment of rat gastric mucosa in emotional-painful stress.* Vopr. Med. Himii, 1987, 33, 49–53.

TRATAMENTUL NECHIRURGICAL AL LITIAZELOR BILIARE INDICAŢII, LIMITE, PERSPECTIVE

Conf. dr. MONICA ACALOVSCHI
Clinica III Medicală, UMF Cluj-Napoca

Pentru mai bine de o sută de ani, colecistectomia a fost singura metodă de tratament al litiazei biliare. Ca rezultat al cercetărilor fundamentale privind formarea calculilor, precum şi al progreselor tehnologice, au apărut însă în ultimele două decenii noi posibilităţi de îndepărtare a calculilor. Acestea includ pentru litiaza veziculară administrarea orală de acizi biliari, litotripsia extracorporeală, instilarea percutană sau endoscopică de solvenţi de contact, colecistolitotomia percutană, iar pentru litiaza coledociană sfincterotomia şi extracţia endoscopică de calculi.

Atunci cînd noi metode de tratament sînt introduse pentru a le concura pe cele vechi, se presupune că acestea aduc beneficii cel puţin egale, au o mortalitate mai redusă, produc mai puţine efecte secundare, sînt mai confortabile pentru pacienţi şi au un cost mai redus. Desigur, nu toate aceste condiţii pot fi simultan îndeplinite, dar cel puţin unele trebuie să fie prezente pentru ca metoda respectivă să aibă şanse de a o înlocui pe cea existentă. Colecistectomia este considerată încă „standardul de aur" al tratamentului litiazei biliare (1) deoarece reprezintă o rezolvare definitivă a litiazei prin întreruperea proceselor patologice, efectuindu-se cu uşurinţă şi riscuri minime. Analiza metodelor curente de tratament „medical" al litiazei biliare nu o indică pe nici una dintre acestea ca fiind superioară colecistectomiei. Nici reversul nu mai este însă valabil.

Din diverse motive, pînă în 1987 numeroşi pacienţi cu litiază biliară simptomatică refuzau colecistectomia. Cîteva din motivele evocate de un grup selectat de astfel de pacienţi: riscul anestezico-chirurgical, reacţiile adverse cu ocazia unei intervenţii chirurgicale anterioare, prieteni sau rude cu suferinţe postcolecistectomie, teama de anestezie/chirurgie, raţiuni „cosmetice" (incizia chirurgicală inestetică), invaliditatea temporară cu reducerea veniturilor, sau concepţia „nimic de pierdut" la încercarea unui tratament medical (2).

În 1987, Philippe Mouret din Lyon a efectuat prima colecistectomie laparoscopică, şi metoda s-a răspîndit rapid în Europa şi Statele Unite. Ea a devenit chiar, în unele ţări, metoda de elecţie pentru abordarea litiazei biliare simptomatice. Dintre motivele refuzării intervenţiei chirurgicale clasice, unele şi-au pierdut brusc justificarea (motivul „estetic", invaliditatea prelungită, riscul anestezico-chirurgical). Avantajele colecistectomiei laparoscopice asupra tratamentului chirurgical tradiţional vor fi discutate într-un subcapitol separat.

Ceea ce este de reţinut este diversitatea procedeelor de tratament al litiazei biliare existente în momentul de faţă. Opţiunea terapeutică va fi influenţată, în primul rînd, de prezentarea clinică a bolii.

PREVALENŢĂ ŞI ASPECT CLINIC

Cifrele exacte privind *prevalenţa* litiazei biliare nu sînt încă stabilite, în ciuda aportului remarcabil adus de ecografie în depistarea acesteia. Introducerea pe scară largă a ecografiei a înmulţit însă considerabil cunoştinţele privind litiaza biliară. Fiind o metodă sensibilă, fiabilă, rapidă, neinvazivă, ea este foarte uşor acceptată (adesea chiar solicitată) de pacient şi de aceea recomandată şi pentru investigarea unor simptome dispeptice minore. Consecutiv, ecografia a relevat prezenţa calculilor cu o frecvenţă atît de mare, încît tratamentul acestora „ar epuiza posibilităţile chirurgicale, ar depăşi complianţa pacienţilor şi chiar bugetele medicale" (3). Studiile de screening au mai indicat faptul că 60–80% din numărul total al purtătorilor de calculi sînt asimptomatici şi rămîn aşa ani de zile sau chiar toată viaţa (4); doar o mică proporţie au simptome şi, o şi mai mică parte se prezintă cu complicaţii „chirurgicale" (obstrucţia cisticului, icter, inflamaţii acute). Proporţia atît de mare a calculilor asimptomatici nu a putut fi bănuită anterior introducerii ecografiei, chiar dacă Osler încă în 1909 (pe baza unor date necroptice) sugera că o mare parte din calculii biliari rămîn latenţi.

Preocupările de a delimita litiaza biliară simptomatică de cea asimptomatică au fost stimulate de prevalenţa mare a calculilor şi de necesitatea adoptării unei conduite terapeutice diferenţiate.

Litiaza biliară *asimptomatică* (latentă) este cea care nu se însoţeşte de colici biliare sau complicaţii. Simptome ca meteorismul postprandial, disconfortul epigastric, flatulenţa, intoleranţa la grăsimi etc. nu sînt specifice litiazei, ele fiind datorate unor tulburări de motilitate ale tractului gastro-intestinal superior sau colonului iritabil.

Litiaza biliară este *simptomatică* cînd se manifestă prin colică biliară sau complicaţii.

Studiile privind istoria naturală a litiazei (5–10) au evidenţiat faptul că, în general, litiaza biliară asimptomatică tinde să rămînă asimptomatică, şi doar o mică proporţie de purtători (10–27%) devin cu timpul simptomatici sau vor prezenta complicaţii. De asemenea, s-a constatat faptul că litiaza simptomatică tinde să rămînă simptomatică şi să evolueze cu complicaţii.

STRATEGIA TRATAMENTULUI LITIAZEI BILIARE

Prima treaptă în decizia tratamentului litiazei biliare este aceea de a stabili dacă pacientul nu necesită nici un tratament (ci doar supraveghere) sau dacă el trebuie să se supună unui tratament activ.

A. Litiaza biliară veziculară

Datele existente sugerează că cei mai mulţi pacienţi cu calculi *asimptomatici* tind să rămînă asimptomatici. În consecinţă, este greu de acceptat o strategie terapeutică activă faţă de aceştia. Analizele decizionale privind riscurile, beneficiile şi costul diverselor mijloace de tratament indică pentru aceşti pacienţi expectativa.

Există totuşi unele excepţii. Ele se referă la pacienţii cu diabet zaharat, care au un risc mai mare de complicaţii (problemă controversată încă), sau la situaţiile cu risc crescut de a dezvolta carcinom al veziculei biliare: vezicula de porţelan (11) sau calculii cu diametru peste 3 cm (12).

În litiaza veziculară *simptomatică*, colecistectomia („deschisă" sau laparoscopică) reprezintă tratamentul standard (13). Disoluţia calculilor cu acizi biliari administraţi oral (ABo), litotripsia extracorporeală cu unde de şoc (LEUS) sau utilizarea de solvenţi de contact pot fi considerate ca alternative terapeutice nechirurgicale în cazuri selectate şi fără complicaţii. La aceşti pacienţi decizia va consta în alegerea unei metode rapide, dar mai invazive, de tratament, faţă de una lentă, neinvazivă. Litiaza *complicată* nu poate fi tratată decît chirurgical. Decizia se va face între colecistectomia clasică (deschisă) sau cea laparoscopică.

B. Litiaza căii biliare principale

În contrast cu litiaza veziculară, în cea coledociană un tratament activ (endoscopic sau chirurgical) este indicat atît pentru calculii asimptomatici, cît şi pentru cei simptomatici sau complicaţii. În timp ce sfincterotomia endoscopică şi extragerea calculilor reprezintă procedeul de elecţie pentru tratamentul litiazei coledociene la pacientul colecistectomizat, opţiunea pentru sfincterotomie endoscopică sau tratament chirurgical la pacienţii cu colecist in situ nu este încă riguros standardizată (13).

METODE DE TRATAMENT NECHIRURGICAL AL LITIAZEI BILIARE VEZICULARE

Acestea sînt recomandate pacienţilor cu litiază biliară simptomatică, dar necomplicată (duct cistic permeabil), care refuză să se supună colecistectomiei şi sînt decişi să-şi trateze „nechirurgical" calculii. Există în prezent pentru aceştia şase opţiuni terapeutice (Fig. 1). Unele dintre acestea sînt independente de compoziţia calculilor: colecistolitotomia percutană (CLTP), litotripsia rotativă. Celelalte includ un moment de disoluţie şi de aceea se restring la pacienţii cu calculi colesterolici. Consecutiv, există o suprapunere parţială a indicaţiilor pentru aceste patru metode: cateterizarea percutană sau endoscopică a veziculei biliare (CPTVB sau CERVB) şi instilarea de solvenţi de contact (MTBE), litotripsia extracorporeală (LEUS) sau administrarea orală de acizi biliari (ABo).

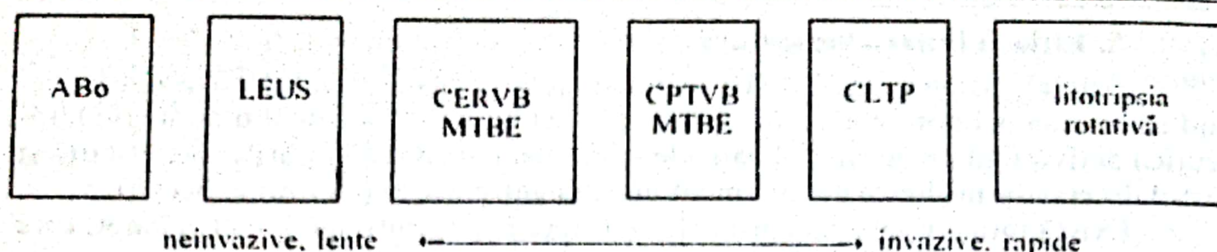


Fig. 1. Metode de tratament nechirurgical al litiazei la pacienţi simptomatici cu vezicula biliară funcţională (explicaţii în text) (după Dowling, 1992) (2)

Decizia privind opţiunea terapeutică se bazează în primul rînd pe existenţa unui *colecist funcţional*. Aprecierea funcţiei colecistului se face cu ajutorul colecistografiei orale. Opacifierea colecistului confirmă permeabilitatea ductului cistic (condiţie indispensabilă pentru disoluţia sau fragmentarea calculilor) şi oferă informaţii privind anatomia colecistului, golirea sa ca răspuns la prînzul gras (esenţială pentru evacuarea fragmentelor de calculi rezultate după litotripsie).

Este necesară stabilirea compoziţiei calculilor, a numărului şi a dimensiunilor acestora. Colecistografia orală apreciază radiotransparenţa calculilor (care indică compoziţia colesterolica). Tomografia computerizată este o metodă mai precisă de stabilire a compoziţiei: o parte din calculii radiotransparenţi la colecistografie apar denşi la tomografia computerizată, ceea ce indică şanse reduse de disoluţie (calculi micşti).

În cele ce urmează vom descrie metodele de tratament nechirurgical al litiazei biliare veziculare, cu indicaţiile, avantajele şi limitele acestora, de la metodele cele mai puţin invazive la cele mai agresive.

ADMINISTRAREA ORALĂ DE ACIZI BILIARI (ABo)

Este cea mai veche metodă de tratament nechirurgical al litiazei veziculare, cea mai puţin invazivă şi mai necostisitoare, dar totodată cea mai lentă. Introduşi în tratament de mai bine de două decenii, ABo au fost larg utilizaţi de o serie de pacienţi dornici să evite intervenţia chirurgicală. La rîndul său, terapia cu ABo a deschis drumul utilizării altor solvenţi pentru calculii biliari.

Acidul chenodeoxicolic a fost primul introdus (1970), ulterior – în 1975 – s-a introdus şi acidul ursodeoxicolic. Doza optimă de acid chenodeoxicolic este de 13–15 mg/kg/zi (ceva mai mare la obezi), iar cea de acid ursodeoxicolic de 8–10 mg/ /kg/zi. Cei doi acizi biliari solubilizează colesterolul prin modalităţi diferite de acţiune, dar rezultatul este similar: după cîteva luni de tratament, calculii de colesterol se reduc în dimensiuni şi ulterior sînt complet dizolvaţi. În general este necesar un interval minim de un an pentru completa dizolvare a calculilor. Asocierea celor două medicamente permite reducerea dozei pentru fiecare.

ABo sînt eficienţi în cazul calculilor radiotransparenţi, fără calcifieri, cu diametrul mic (5 mm optim, pînă la 10–15 mm acceptabil) într-o veziculă biliară funcţională. Calculii mici flotanţi (plutitori) la colecistografia orală răspund cel mai bine la acest tratament. Raţiunea limitării dimensiunilor calculilor o reprezintă necesitatea unei suprafeţe sporite de contact pentru disoluţie, deoarece cu cît calculul este mai mic, cu atît raportul suprafaţă/unitate de volum este mai adecvat disoluţiei complete.

Dacă nu se înregistrează o tendinţă de reducere în dimensiuni a calculilor după şase luni de tratament, şansele de disoluţie sînt foarte mici. Rata de disoluţie este în general de 30–70%; se apreciază că 70% din calculii plutitori, 40% din cei cu diametru sub 1 cm şi 20% din cei cu diametru mai mare de 1 cm dispar la administrarea de ABo (13). Rata disoluţiei poate fi ameliorată printr-o selectare riguroasă a pacienţilor (complianţă bună, non-obezi), dar, mai ales, prin examinarea cu ajutorul tomografiei computerizate (pentru a evita administrarea ABo pacienţilor cu calculi radiotransparenţi, dar non-colesterolici). În aceste condiţii, rata de disoluţie poate ajunge la 80% (15).

Cu toate acestea, tratamentul cu ABo are două limitări importante: proporţia mică de pacienţi ce întrunesc criteriile – şi deci pot beneficia de tratament – şi tendinţa de recurenţă a calculilor după întreruperea tratamentului. Reacţiile adverse consemnate pentru acidul chenodeoxicolic (diaree, hipertransaminazemie) sînt discrete la reducerea dozei şi absente pentru acidul ursodeoxicolic.

Recurenţa calculilor după tratamentul cu ABo atinge o frecvenţă de 10–15% anual, pînă la 40–70% după 5–10 ani. Aceasta impune continuarea tratamentului cu ABo în doze mici şi după dizolvarea completă a calculilor, un dezavantaj considerabil în termeni de cost al tratamentului şi de complianţă a pacienţilor.

LITOTRIPSIA EXTRACORPOREALĂ CU UNDE DE ŞOC (LEUS)

Undele de şoc de înaltă energie au fost utilizate cu succes în tratamentul litiazei renale. Tratamentul a fost aplicat în litiaza biliară începînd cu anul 1986 (16).

Litotripsia extracorporeală reprezintă o metodă de fragmentare, de fărîmiţare a calculilor, dar nu şi de dizolvare a acestora. Fragmentarea se poate realiza prin undă de şoc (metodă mai răspîndită) sau prin ultrasunete. Tehnica presupune un sistem de localizare a calculilor şi un sistem de fragmentare a acestora. Cele două sisteme sînt cuplate pentru a concentra energia de fragmentare la nivelul calculului.

Unda de şoc se produce printr-o variaţie brutală de presiune, în mod obişnuit realizată în mediu lichid (apa degazată), ce poate fi generată prin arc electric, undă laser sau microexplozie chimică. Unda de şoc este focalizată asupra calculului. Sînt necesare 1 000 – 2 500 unde de şoc, reglate în pauze respiratorii şi sub control ECG (pentru a coincide cu perioada refractară). Descărcarea electrică se realizează extracorporeal asupra pacienţilor în imersie în apă – sau, sistemul nou, prin intermediul

unei pungi cu lichid aplicată pe hipocondrul drept. Aparatura s-a perfecționat continuu, iar anestezia generală nu mai este necesară.

Litotripsia este urmată de obținerea unor fragmente de calculi (pînă la 5 mm), și nu de o pulverizare a calculilor. Din acest motiv, ea nu este o metodă terapeutică independentă, ci trebuie asociată cu o tehnică de îndepărtare a fragmentelor: disoluție pentru calculii veziculari (de aici cerința ca aceștia să fie colesterolici) și extracție pentru calculii coledocieni.

Metoda este, în general, bine tolerată de pacienți și o treime prezintă colici biliare, aproximativ 2% pancreatită acută tranzitorie, 1% colestază tranzitorie în legătură cu eliminarea fragmentelor de calculi (13).

Criteriile de selecție a pacienților ce vor fi tratați prin această metodă sînt: calculi radiotransparenți (dar se acceptă și cu o periferie radioopacă mai îngustă de 3 mm), un singur calcul (cu diametrul pînă la 20–30 mm) sau 2–3 cu același diametru cumulativ. De asemenea, golirea veziculară la prînzul gras să fie de cel puțin 30%. Prezența complicațiilor reprezintă o contraindicație a LEUS, ca și sarcina sau o coagulopatie (sau tratament anticoagulant).

Dezavantajele metodei: proporția mică de pacienți cu litiază biliară asimptomatică ce se pot supune tratamentului, costul ridicat al echipamentului și întreținerii acestuia. Se recomandă pentru rentabilizare ca echipamentul să fie utilizat concomitent și pentru litiaza renală.

CATETERIZAREA VEZICULEI BILIARE PENTRU INSTILAREA SOLVENȚILOR DE CONTACT

Tehnica de cateterizare percutană transhepatică a colecistului și instilare locală de solvenți de contact a fost introdusă la Mayo Clinic de către Thistle și colab. în 1985 (17). Plasarea cateterului se efectuează percutan transhepatic cu abordare anterioară sau antero-laterală a colecistului (în acest caz pierderea bilei nu este urmată de pătrunderea acesteia în cavitatea peritoneală, ea fiind tamponată de parenchimul hepatic). Puncționarea este ghidată ecografic sau fluoroscopic. Instilarea de solvent se realizează prin mai multe sisteme de catetere (simple, „în codiță de porc" cu orificii laterale, în ansă, în acordeon etc.). Dificultăți în plasarea cateterului survin la marii obezi, în cazul veziculei biliare mobile sau cu pereții foarte mult îngroșați.

Tehnica este realizată în anestezie locală. Cu toate acestea, unii pacienți prezintă dureri în timpul introducerii cateterului. Solventul de contact a fost inițial monooctanoinul, ulterior s-a introdus MTBE. Acesta este un solvent puternic al colesterolului, dizolvînd calculii în medie în 6–12 ore, sau chiar mai rapid cînd se asociază cu proceduri mecanice ce măresc suprafața de contact cu calculul (LEUS, fragmentare mecanică etc.). Dacă dimensiunea calculilor nu se modifică în 2–3 ore, disoluția completă este puțin probabilă.

Procedeul poate fi însă obositor pentru pacient și pentru echipa medicală, ședințele de instilare/aspirare a solventului putînd dura chiar două-trei zile. Mai mult,

este o metodă relativ invazivă care nu a cîştigat încă o popularitate largă, nici chiar prin utilizarea pompelor de administrare (ce accelerează şi uniformizează instilarea) (2).

Instilarea MTBE se recomandă în prezenţa calculilor simptomatici, fără complicaţii, radiotransparenţi şi cu vezicula funcţională şi, sub aspect anatomic, accesibilă abordării percutane sau endoscopice.

Cateterizarea *endoscopică retrogradă* şi *instilarea de MTBE* este o alternativă a metodei. Cateterul, dirijat prin calea biliară principală şi prin cistic în vezicula biliară, poate permite instilarea solventului în acelaşi mod ca şi la tehnica percutană. Limita principală o constituie calibrul mic şi tortuozitatea ductului cistic.

Avantajul metodei: rapiditatea dizolvării calculilor de colesterol.

Dezavantaje: MTBE are proprietăţi sedative-anestezice, poate induce un edem al mucoasei colecistului, spasm, iritaţie duodenală. Recent s-a introdus un alt solvent local – etil-propionatul – care pare a fi lipsit de aceste dezavantaje, dar experienţa acumulată este restrînsă.

Rata recurenţei calculilor după disoluţie este aceeaşi ca şi în cazul administrării ABo.

COLECISTOLITOTOMIA PERCUTANĂ

Reprezintă o adaptare a nefrolitotomiei percutane în tratamentul litiazei biliare. A fost introdusă tot în 1985. Metoda presupune puncţionarea percutană, la pacientul aflat în anestezie generală, a colecistului sub ghidaj ecografic sau fluoroscopic, urmată de introducerea unui cateter şi dilatarea progresivă a traiectului pînă ce acesta permite inserţia unei canule de 20–30 F (6–10 mm). Extracţia mecanică a calculilor este cea mai facilă, cu sau fără prealabilă litotripsie, sub viziune directă. Deoarece calculii sînt mai degrabă extraşi decît dizolvaţi, ei pot avea orice compoziţie.

Avantajele metodei: îndepărtarea calculilor radioopaci, non-colesterolici, prezervarea colecistului funcţional.

Dezavantaje: tehnică laborioasă, invazivă, ce necesită cîteva zile de spitalizare. Sub aspectul duratei spitalizării şi costului metodei, este inferioară colecistectomiei laparoscopice recent introdusă şi care tinde să o înlocuiască tot mai mult.

LITOTRIPSIA ROTATIVĂ

Metoda este recent introdusă în practică (1990) şi constă din utilizarea unui litotriptor plasat percutan transhepatic în colecist. Dispozitivul terminal se dispune ca o reţea în interiorul veziculei biliare, protejînd-o în momentul rotaţiei unor palete acţionate de un motoraş. Cînd sînt puse în acţiune, paletele se rotesc şi pulverizează

calculii, uneori în numai treizeci de minute. Pulverizarea calculilor este urmată de eliminarea din veziculă prin spălare (pe cateter) sau prin ductul cistic. Din acest motiv, nu este necesară asocierea cu o tehnică de disoluţie şi metoda poate fi utilizată pentru calculii biliari, indiferent de compoziţia acestora.

Dezavantajele: traumatizarea (tranzitorie) a mucoasei colecistului, echipamentul costisitor. Metoda a fost restrîns utilizată şi nu pare a fi o alternativă realistă pentru colecistectomia laparoscopică.

INDIVIDUALIZAREA TRATAMENTULUI NECHIRURGICAL AL LITIAZEI BILIARE VEZICULARE ASIMPTOMATICE

Atunci cînd calculii sînt colesterolici şi vezicula biliară „funcţională", iar pacienţii nu doresc să se supună intervenţiei chirurgicale, există aşadar mai multe opţiuni terapeutice în funcţie de dimensiunile calculilor şi de numărul acestora. Calculii avînd dimensiuni sub 10 mm se pretează tratamentului cu ABo, cei solitari (sau cel mult 2–3) cu diametrul total sub 30 mm pot fi trataţi prin LEUS, iar cei mai numeroşi prin instilare de MTBE.

Deoarece există mai multe posibilităţi de disoluţie, decizia trebuie să fie luată şi în funcţie de durata metodei şi de costul său. Cînd se pune problema rezolvării cît mai rapide se recurge la disoluţia de contact, cînd se pune problema inofensivităţii – la ABo. În sfîrşit, trebuie să se ţină seama şi de o serie de factori de confort pentru pacient (frecvenţa consulturilor necesare, numărul de zile de incapacitate de muncă, rezultate).

Pentru toate aceste procedee în care se realizează îndepărtarea calculilor cu păstrarea colecistului nu trebuie să se omită dezavantajul major al acestora: *recurenţa calculilor*. Prin extensie de la datele cunoscute pentru administrarea ABo, cu care s-au efectuat numeroase trialuri, rata recurenţei se ridică pînă la 50% după cinci ani. Riscul cel mai redus de recurenţă îl prezintă calculul solitar. Recurenţa se datorează revenirii bilei la starea de suprasaturare în colesterol, menţinerii unor factori litogeni de risc, a defectului de motilitate al veziculei biliare (staza) şi/sau a perturbării nucleaţiei cristalelor de colesterol. Reducerea ratei de recurenţă se poate realiza prin utilizarea ABo în doze mici şi cure prelungite după obţinerea disoluţiei.

Cele mai multe studii sugerează că istoria naturală a calculilor recidivaţi este, în general, benignă şi asemănătoare cu cea a calculilor primari.

O altă problemă ridicată de metodele nechirurgicale de tratament al litiazei biliare este *riscul apariţiei carcinomului de veziculă biliară* pe mucoasa colecistului ce a conţinut calculi sau a fost supusă unei iritaţii chimice sau mecanice în timpul disoluţiei acestora. Se ştie astăzi că riscul cumulativ de dezvoltare a cancerului vezicular în prezenţa litiazei este de 0,1% în 20 de ani (18) şi că acesta este mai mic decît mortalitatea prin colecistectomie electivă (aproximativ 0,5%) sau chiar prin colecistectomie laparoscopică (aproximativ 0,1%). Nu se cunoaşte încă riscul cancerizării veziculei menţinute după îndepărtarea calculilor, deşi cazuri izolate au fost descrise (19).

COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICĂ

Este o metodă recent introdusă în tratamentul litiazei biliare, care, în fapt, aparține terapiei chirurgicale și se practică în anestezie generală. Este însă mai puțin invazivă decît colecistectomia clasică („deschisă"), necesită spitalizare mai redusă și vindecarea este mai rapidă, iar aceste elemente o apropie de procedeele nechirurgicale de îndepărtare a calculilor veziculari. Spre deosebire de acestea, colecistectomia laparoscopică realizează și îndepărtarea colecistului și astfel rezolvarea definitivă a bolii, fără posibilitatea recurenței calculilor și a eventualei dezvoltări a carcinomului vezicular.

Metoda introdusă în 1987, s-a extins foarte rapid fiind considerată astăzi ca procedeul ce poate înlocui, la un mare număr de pacienți, colecistectomia electivă. Răspîndirea metodei a condus implicit la restrîngerea indicațiilor unora dintre metodele nechirurgicale de tratament al litiazei.

Colecistectomia laparoscopică constă în îndepărtarea veziculei biliare într-un mod asemănător colecistectomiei deschise, dar fără laparotomie, utilizînd tehnica endoscopică (laparoscopia) (20–22). Incizia chirurgicală pentru laparotomie este inlocuită cu patru mici incizii de 1–2 cm pentru introducerea laparoscopului și trocarelor. Distensia abdomenului pentru vizualizarea ficatului și colecistului se realizează prin insuflare de bioxid de carbon (2–5 litri). Ligaturarea cisticului este urmată de aspirarea conținutului veziculei și extirparea ei. Intervenția se efectuează în anestezie generală și durează în medie 70–90 minute (în funcție de experiența chirurgului). Postoperator pacienții se externează, de regulă după o zi de spitalizare și se reintorc la activitate în medie după 10–12 zile (20).

În primii ani complicațiile colecistectomiei laparoscopice au fost relativ frecvente (incluzînd hemoragia necontrolabilă și lezarea căii biliare principale). Mai mult, la 10–20% din pacienți s-a impus convertirea în colecistectomie „deschisă" abdominală, mai ales la pacienți cu intervenții chirurgicale anterioare în abdomenul superior sau la cei cu colecistită acută, aderențe etc. Dar, ca și la orice tehnică nouă, a existat o „curbă de învățare", și pe măsură ce experiența a devenit mai bogată s-a redus frecvența complicațiilor. Teama că ar putea fi omiși calculi în calea biliară a fost depășită, astăzi practicîndu-se, ori de cîte ori apare necesară, colangiografia intraoperatorie și cu ocazia laparoscopiei.

Avantajele colecistectomiei laparoscopice sînt ușor de întrevăzut. Existînd doar patru mici incizii abdominale, durerea postoperatorie este redusă, durata spitalizării scurtată, complicațiile cardio-respiratorii la pacienții tarați mai reduse decît la intervenția convențională. Și, în consecință, costul – atît pentru pacienți, sub aspectul invalidității temporare, cît și pentru asigurările sociale – este mai redus.

Obezitatea, prezența unor aderențe, anomaliile de poziție ale colecistului și inflamația sa acută pot ridica probleme în cursul colecistectomiei laparoscopice. De aici indicația de utilizare a metodei în cazul litiazei veziculare necomplicate sau cu colecistită cronică. În prezența complicațiilor acute se recomandă colecistectomia deschisă. Dacă acestea sînt evidențiate doar în cursul colecistectomiei laparoscopice, intervenția se transformă în colecistectomie deschisă (astăzi necesară la aproximativ 3–6% din cazuri) (13).

În concluzie, colecistectomia laparoscopică este o tehnică utilă, care are avantaje considerabile (chiar dacă nu majore) asupra colecistectomiei deschise. Ea poate fi efectuată în siguranță de către chirurgi experimentați la pacienți bine selectați și reprezintă un semnificativ progres în tratamentul litiazei biliare.

METODE DE TRATAMENT NECHIRURGICAL AL LITIAZEI CĂII BILIARE PRINCIPALE

Spre deosebire de litiaza veziculară, pentru care se recomandă un tratament activ doar atunci cînd ea este simptomatică sau complicată, litiaza căii biliare principale odată diagnosticată impune întotdeauna adoptarea unei atitudini terapeutice active. Aceasta se datorează faptului că riscul de a deveni simptomatică și de a se complica este foarte mare. În același timp însă, intervenția chirurgicală pe căile biliare se insoțește de o morbiditate și mortalitate aproximativ de zece ori mai mare decît colecistectomia electivă.

La mijlocul anilor '70 a fost inaugurată chirurgia biliară endoscopică în tratamentul litiazei, inițial la pacienții cu litiază coledociană și veziculă biliară in situ. Ulterior, metoda s-a aplicat și la pacienții colecistectomizați și s-a considerat chiar că sfincterotomia endoscopică nu ar fi recomandabilă la pacienții cu colecist in situ deoarece ar putea conduce prin contaminare bacteriană prin reflux la o colecistită greu tratabilă. Situația nu este însă nici pe departe atît de frecventă – doar 10% din acești pacienți necesitînd colecistectomie după extracția endoscopică a calculilor din calea biliară principală (23, 24). Astfel, avantajele imediate ale tratării coledocolitiazei prin sfincterotomie endoscopică – reducerea de zece ori a mortalității la pacienții cu risc operator crescut, reducerea remarcabilă a morbidității, ca și a costului tratamentului – depășesc cu mult riscul instalării colecistitei după sfincterotomie (25).

Se păstrează totuși delimitarea între pacienții anterior colecistectomizați și cei cu veziculă in situ în algoritmul decizional pentru tratarea litiazei coledociene (Fig. 2).

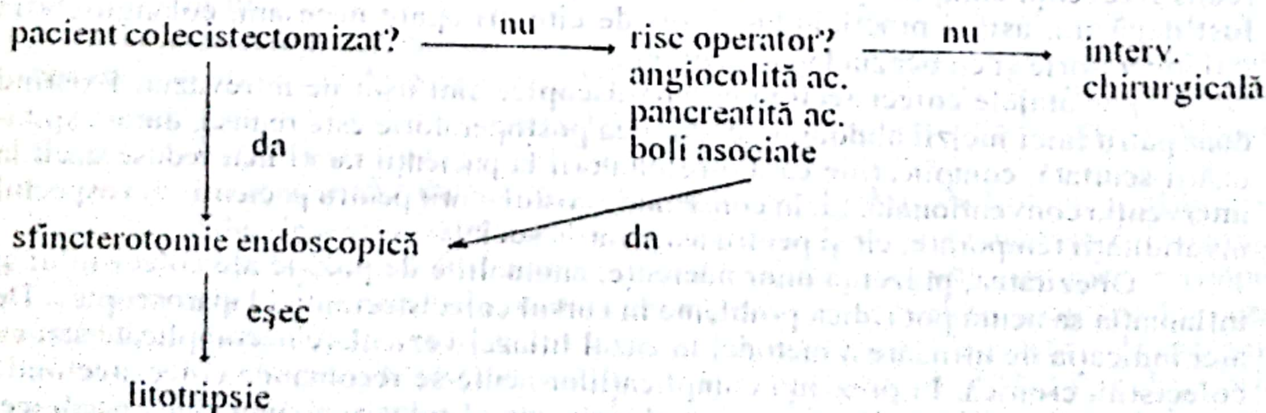


Fig. 2. Tratamentul litiazei căii biliare principale (algoritm)

La pacientul colecistectomizat, sfincterotomia endoscopică este tratamentul de elecție al litiazei căii biliare principale. La pacienții cu colecist prezent, dacă nu au risc operator se preferă intervenția chirurgicală. Dacă există elemente de risc operator, sau dacă pacientul este vîrstnic se preferă sfincterotomia endoscopică, cu rata acceptată de complicații veziculare de pînă la 10–20% în aceste cazuri în următorii zece ani. S-a mai recomandat și evacuarea endoscopică a coledocului urmată de colecistectomie (care în acest caz are mortalitatea și morbiditatea mai redusă caracteristică intervențiilor chirurgicale de elecție) (25, 26).

SFINCTEROTOMIA ENDOSCOPICĂ

Se practică utilizînd duodenoscopul cu privire laterală ce prezintă un canal accesor prin care se introduce papilotomul. Tehnica metodei nu s-a modificat mult de la introducerea sa (1974). Papilotomul trebuie să fie inserat adînc în calea biliară sub ghidaj endoscopic și fluoroscopic. Papilotomul (bisturiul electric) este poziționat în jurul papilei și cu ajutorul unui generator electric se descarcă un curent de înaltă frecvență și se realizează incizia (secționarea) papilei.

Sfincterotomia este urmată de extracția calculilor din coledoc (sondă cu balonaș pentru calculii pînă la 1 cm diametru) sau ea permite evacuarea spontană a acestora în duoden. Dacă calculii sînt mari, se efectuează litotripsia mecanică utilizînd litotriptoare speciale tip coșuleț (Dormia) urmate de extracție. Metoda are o rată de reușită înaltă (pînă la 90%).

Complicațiile survin la 5–10% din pacienți, prin hemoragie (3%), pancreatită acută (pînă la 3%), angiocolită (pînă la 2,5% din cazuri). În aproximativ 2,5% din cazuri este necesară intervenția chirurgicală. Mortalitatea globală este de aproximativ 3% în prima lună după sfincterotomia endoscopică, deși doar 1% poate fi direct atribuită acesteia. Eșecul completei evacuări a coledocului de calculi survine în 10% din cazuri (13).

În cazurile (reduse ca număr) refractare la terapia endoscopică, există și alte posibilități terapeutice pentru litiaza căii biliare principale: litotripsia intracorporeală electrohidraulică sau cu laser (abordare percutanată transhepatică sau endoscopică transpapilară), litotripsia extracorporeală, sau instilarea intraductală de solvenți de contact (prin tub Kehr, imediat postoperator, sau prin tub nazobiliar). Litotripsia intracorporeală este puțin utilizată, fiind într-un stadiu mai mult experimental.

LITOTRIPSIA EXTRACORPOREALĂ PRIN UNDA DE ȘOC (LEUS)

Este mai rar utilizată pentru tratamentul litiazei căii biliare principale, doar în caz de eșec al tratamentului endoscopic. Aplicarea sa conduce la fragmentarea calculilor și pasajul spontan al acestora (sau după extragere endoscopică) la

aproximativ 70–90% din pacienții cu litiază coledociană ce nu poate fi rezolvată prin tehnicile endoscopice de rutină. Experiența, relativ redusă pînă în prezent, arată că metoda are puține complicații, iar mortalitatea (în prima lună) este de aproximativ 1% (13).

INSTILAREA DE SOLVENȚI ÎN CALEA BILIARĂ PRINCIPALĂ

Are succes limitat, deoarece incidența efectelor adverse este considerabilă. Calculii pigmentari, cei mai frecvent tip de litiază coledociană, nu răspund la administrarea solvenților organici convenționali (MTBE etc), iar solvenții specifici sînt încă în faza de experimentare (28). În plus, este dificil de localizat solventul respectiv în calea biliară, deoarece el drenează imediat în duoden (27).

Tratamentul este utilizat însă cu precădere în *litiaza intrahepatică*, practic inaccesibilă altei modalități de tratament nechirurgical. Calculii intrahepatici sînt însă, în general, secundari inflamației și de aceea au tendință la recurență rapidă, iar tratamentul litolitic local trebuie repetat la intervale frecvente.

În concluzie, posibilitățile numeroase de tratament nechirurgical al litiazei biliare (existente în momentul de față în țările cu standard economic și medico-sanitar ridicat) impun selectarea tehnicii optime pentru pacienții respectivi. Decizia terapeutică va fi influențată, în ordinea importanței, de aprecierea medicului, de preferința pacientului și, desigur, de disponibilitățile locale.

BIBLIOGRAFIE

1. McSHERRY C.K., *Cholecystectomy: the gold standard.* Am J. Surg., 1989, 158, 174–178.
2. DOWLING R.H., *Gallbladder stones – dissolve, blast, or extract?* Scand. J. Gastroenterol., 1992, 27, suppl. 192, 67–76.
3. LEVY V.G., *La lithiase vésiculaire est-elle une maladie?* Presse Méd 1988, 17, 1513–1517.
4. BARBARA L., SAMA C., MORSELLI LABATE A.M. et al., *A population study on the prevalence of gallstone disease. The Sirmione study.* Hepatology, 1987, 7, 913–917.
5. LUND I., *Surgical indications in cholelithiasis. Prophylactic cholecystectomy elucidated on the basis of long-term follow-up of 526 non-operated cases.* Ann Surg., 1960, 151, 153–162.
6. GRACIE W.A., RANSOHOFF D.F., *The natural history of silent gallstones. The innocent gallstone is not a myth.* Gastroenterology, 1982, 307, 789–792.
7. McSHERRY C.K., FERSTENBERG N, CALHOUN W.F., LAHMAN E., WIRSHUP M., *The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients.* Ann Surg., 1985, 202, 59–62.

8. FESTI D., BARBARA L., FRABBONI R., *Natural history of gallstone disease. The Sirmione study*. Symp. Pathochemistry, pathophysiology and pathomechanics of the biliary system. New strategies for the treatment of biliary tract diseases. Bologna (Italia) 1988.
9. RANSOHOFF B.F., *Natural history of gallstone disease and implications for nonsurgical therapy*. In Paumgartner G., Steehl A., Barbara, L., Roda E (eds). Strategies for the treatment of hepatobiliary diseases. Kluwer Acad. Dordrecht 1990, 119–124.
10. FRIEDMAN G.D., RAVIOLA C.A., FIREMAN B., *Prognosis of gallstones with mild or no symptoms. 25 years of follow-up in a health maintenance organization*. J. Clin. Epidemiol. 1989, 42, 127–136.
11. BERK R.N., ARMBUSTER T.G., SALTZSTEIN S.I., *Carcinoma in the porcelain gallbladder*. Radiology, 1973, 106, 29–31.
12. DIEHL A.K., *Gallstone size and the risk of gallbladder cancer*. JAMA, 1983, 250, 2323–2326.
13. PAUMGARTNER G., *Work team report. Strategies in the treatment of gallstone disease*. First United European Gastroenterology Week Atena, 1992.
14. BOUCHIER I.A.D., *Non-surgical treatment of gallstones: many contenders but who will the crown?* Gut, 1988, 29, 137–142.
15. CAROLI A., DEL FAVERO G., DiMARIO F. et al., *Computed tomography in predicting gallstone solubility: a prospective trial*. Gut, 1992, 33, 698–700.
16. SAUERBRUCH T., DELIUS M., PAUMGARTNER G. et al., *Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves*. New Engl. J. Med., 1986, 314, 818–822.
17. THISTLE J.L., MAY G.R., BENDER C.E. et al., *Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter*. New Engl. J. Med., 1989, 320, 633–639.
18. DIEHL A.K., *Epidemiology of gallbladder cancer. A synthesis of recent data*. J. Natl. Cancer Inst., 1980, 65, 1214.
19. SO C.B., GIBNEY R G., SCUDAMORE C.H., *Carcinoma of the gallbladder a risk associated with gallbladder-preserving treatments for cholelithiasis*. Radiology, 1990, 174, 127–130.
20. PETERS J.H., ELLISON E.C., INNES J.T. et al., *Safety and efficacy of laparoscopic cholecystectomy*. Ann Surg., 1991, 213, 3–12.
21. PERISSAT J., COLLET D., BELLIARD R., *Fallstones: laparoscopic treatment – cholecystectomy, cholecystestomy and lithotripsy*. Surg., Endosc., 1990, 4, 1–5.
22. GADACZ T.R., TALAMINI M.A., *Traditional versus laparoscopic cholecystectomy*. Am J. Surg., 1991, 161, 336–338.
23. SIEGEL J.H., SAFRANY L., BEN-ZVI J.S. et al., *Duodenoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder in situ. Report of a series of 1272 patients*. Am J. Gastroenterol., 1988, 83, 1255–1258.
24. NEPTOLEMOS J.P., *The management of common bile duct calculi by endoscopic sphincterotomy with gallbladder*. In situ. Br. J. Surg., 1984, 71, 69–71.
25. ZIMMON D.S., *Alternatives to cholecystectomy and common duct exploration*. Am J. Gastroenterol., 1988, 83, 1272–1274.
26. SIVAK M.V., *Endoscopic management of bile duct stones*. Am J. Surg., 1989, 158, 228–240.
27. DOMSCHKE W., *Extracorporeal biliary lithotripsy and direct chemolitholysis* – an integrated concept. Gastroenterol., Jap., 1989, 24, 597–604.
28. WOSIEWITZ U., GULDUTUNA S., FISCHER H., LEUSCHNER U., *Pigment gallstone dissolution in vitro*. Scand., J. Gastroenterol., 1989, 24, 373–380.

PUNCȚIA DIRIJATĂ ECOGRAFIC ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR ABDOMINALE

Asist. univ. Dr. RADU BADEA
Cat. Radiologie și Imagistică medicală,
UMF Cluj-Napoca, Clinica III Medicală.
Dr. PAUL J. PORR
Inst. de Sănătate Publică și Cercetări Medicale,
Clinica III Medicală, Cluj-Napoca.

Ecografia este definită ca și o metodă de diagnostic morfologic, neinvazivă, fără risc pentru viața sau starea de sănătate a bolnavului.

Principiul de realizare al imaginii îl constituie codificarea computerizată (metoda imagistică) a densităților țesuturilor biologice străbătute de către ultrasunete și reprezentarea bidimensională a acestora pe un ecran cu ajutorul unei scări de nuanțe de gri. Se realizează o tomogramă asemănătoare cu secțiunea anatomică, dar a cărei acuratețe este condiționată de frecvența ultrasunetelor, aparatura folosită și gradul de computerizare al acesteia.

Substratul fizic al metodei – ultrasunetele – face ca informațiile obținute pe ecran să fie de tip morfologic cu referire preferențială la densitatea țesuturilor. Raportul dintre imaginea ecografică și structura histologică a țesuturilor explorate este artificial, ceea ce conferă o mare sensibilitate metodei (majoritatea afecțiunilor induc modificări morfologice ale organelor), dar la o specificitate joasă.

Un element important în ecografie îl reprezintă rezoluția metodei, care pentru formațiuni parenchimatoase ajunge la 7–10 mm, pentru cele lichidiene la 4–5 mm, iar pentru cele calcare la 1–2 mm. Rezoluția excelentă face ca metoda ecografică să aibă o aplicare preferențială în oncologia modernă în scopul detectării tumorilor, a limfonodulilor, a colecțiilor abdominale. Cu toate acestea este important să se rețină lipsa de specificitate a metodei, precum și marele număr de afecțiuni tumorale cu același aspect ecografic, dar cu structuri histologice diferite (3).

Ținînd cont de această deficiență, este logică ideea de a completa metoda clasică ecografică de evidențiere a unei tumori cu o modalitate de recoltare tisulară din aceasta.

Alături de neoformații, ecografia vizualizează optim și structurile străine corpului uman, cum ar fi acele. Acestea apar ca și elemente ecogene, cu aspect liniar, în masa țesutului biologic vizualizat sonografic.

Vizualizarea simultană a unei formațiuni tumorale și a unui ac de puncție face ca ecografia să fie o metodă ideală pentru realizarea unor manopere diagnostice și chiar terapeutice dirijate (1, 2, 6, 7, 8).

1. Indicații ale „ecografiei invazive"-

– precizarea cito-histologică a naturii benigne sau maligne a tumorilor depistate ecografic (12). Există autori care sugerează prelevarea de material morfologic la toate tumorile depistate ecografic (6, 8). Puncția aspirativă cu ac fin (PAF) se efectuează în următoarele situații:

– tumora cunoscută clinic și vizibilă ecografic a cărei apartenență nu este cunoscută. Ex.: metastaze hepatice; tumori gigante abdominale care intră în contact cu mai multe organe (fig. 1);

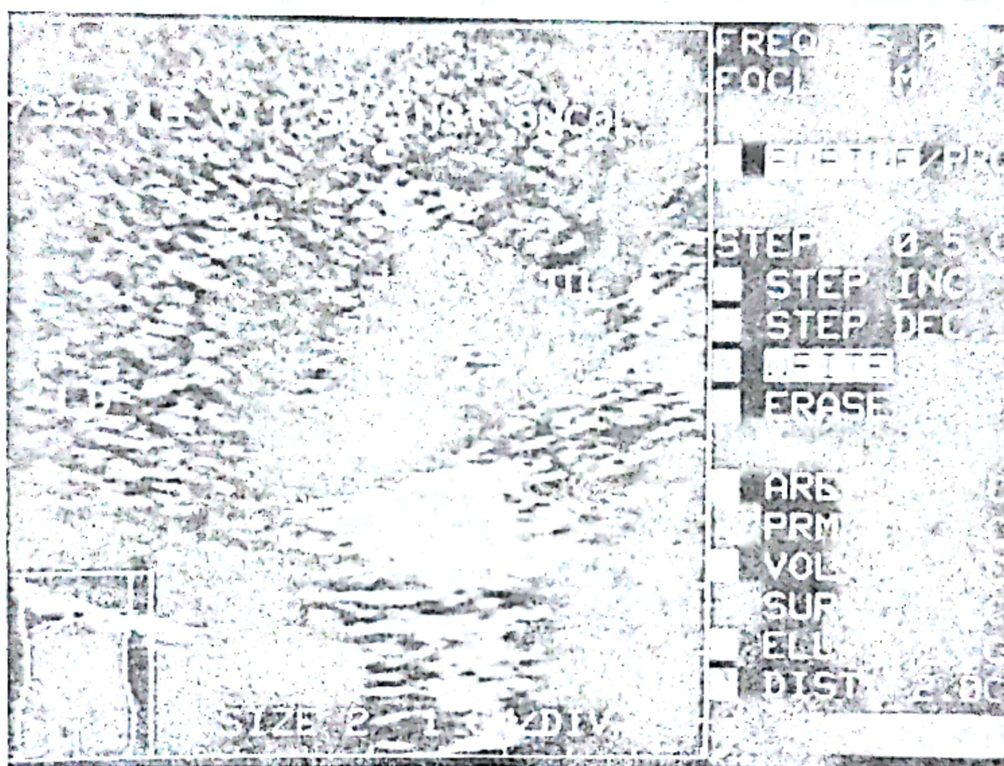


Fig. 1. Tumoră hepatică solidă care circumscrie vezicula biliară (punct de plecare necunoscut).

– tumora depistată ecografic fără posibilitatea precizării naturii prin metode clinice, biologice și imagistice (fig. 2, fig. 3);

– tumora „suspectată" imagistic și tablou clinic „la limită" (fig. 4);

– semne indirecte de tumoră și suspiciune clinică de neoplasm. Ex.: tromboza de venă portă la bolnav cu ciroză hepatică (fig. 5, fig. 6);

Structura parenchimului este neomogenă (TU), posibil tumorală.

– dirijarea tratamentului oncologic și urmărirea eficienței acestuia;

– demonstrarea infecției în colecții (abcese) (fig. 7);

– drenajul abceselor și chistelor;

– tratamentul țintit al tumorilor prin alcoolizare;

– tratamentul tumorilor abdominale prin implantare de ace radioactive.

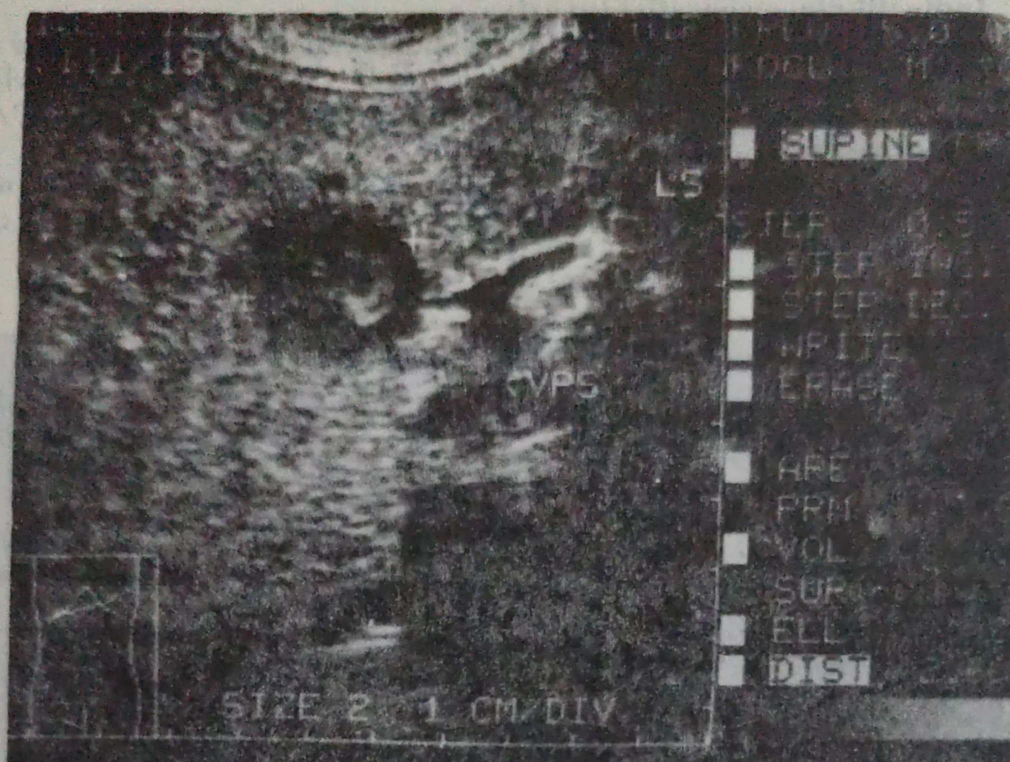


Fig. 2. Tumoră hepatică solidă, de mici dimensiuni (d=26 mm). Probabil hepatocarcinom incipient. Necesită confirmare morfologică.

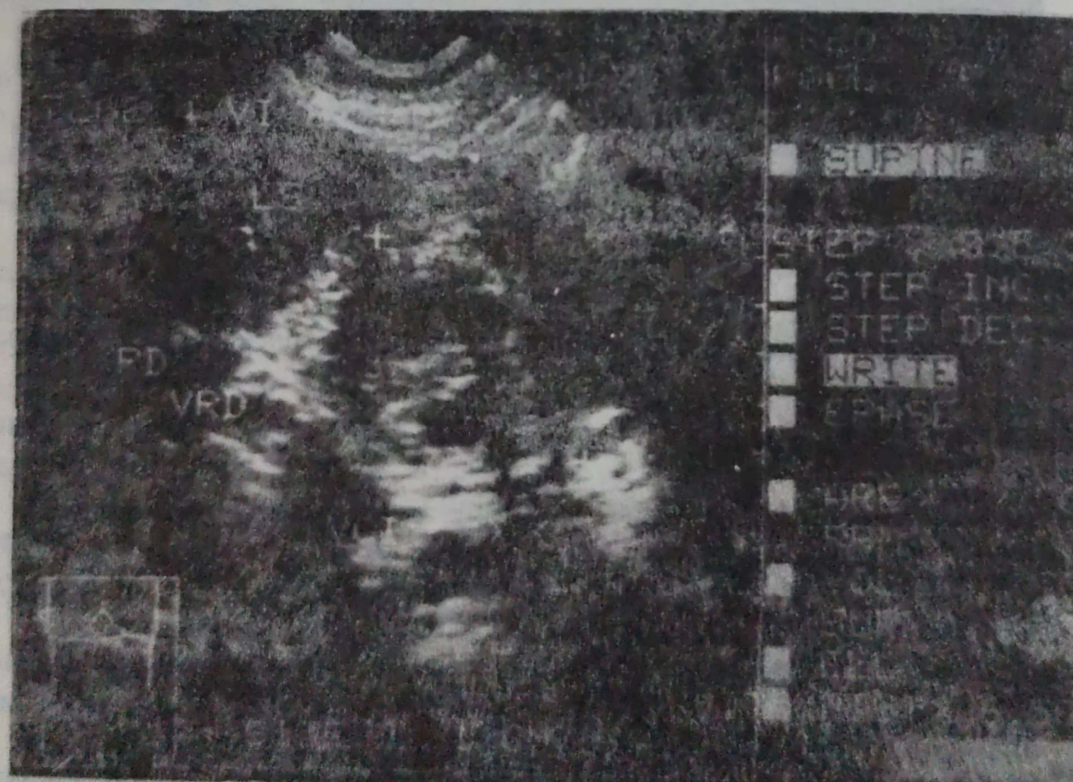


Fig. 3. Tumoră de cap de pancreas (d=65 mm), cu structura neomogenă, compresivă pe vena cavă inferioară (VCI). Aspectul ecografic nu sugerează natura tumorii.

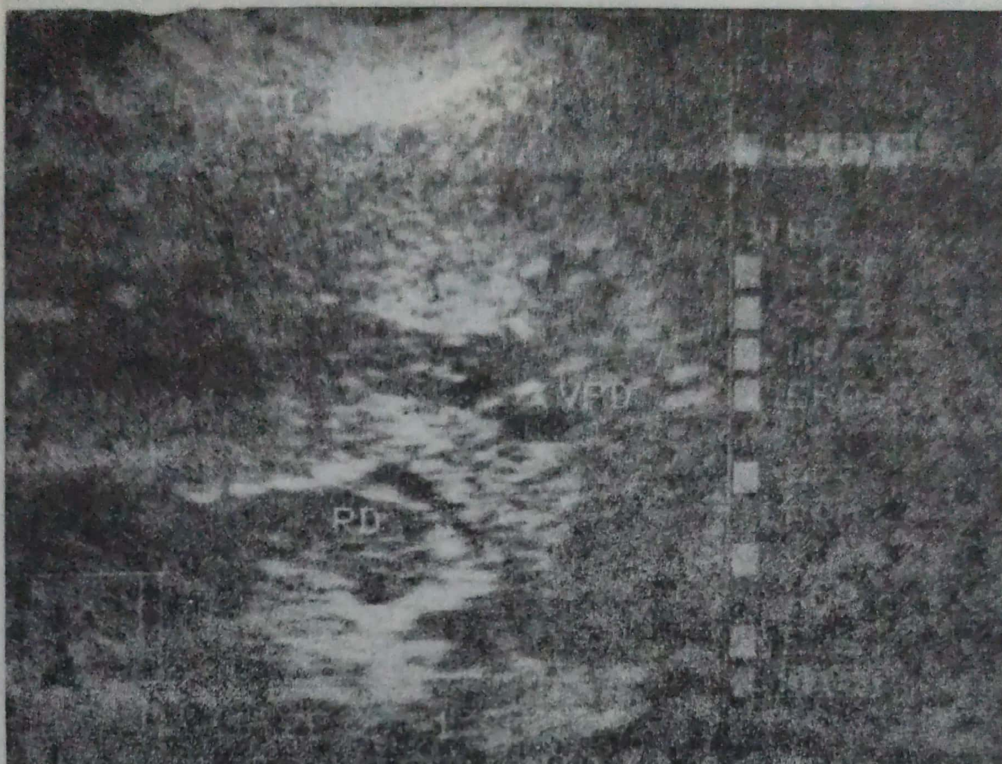


Fig. 4. Tromboză de venă portă dreaptă (VPD). Posibil tumoră (d=40 mm) de lob drept în segmentul VI. Necesită PAF pentru confirmare.

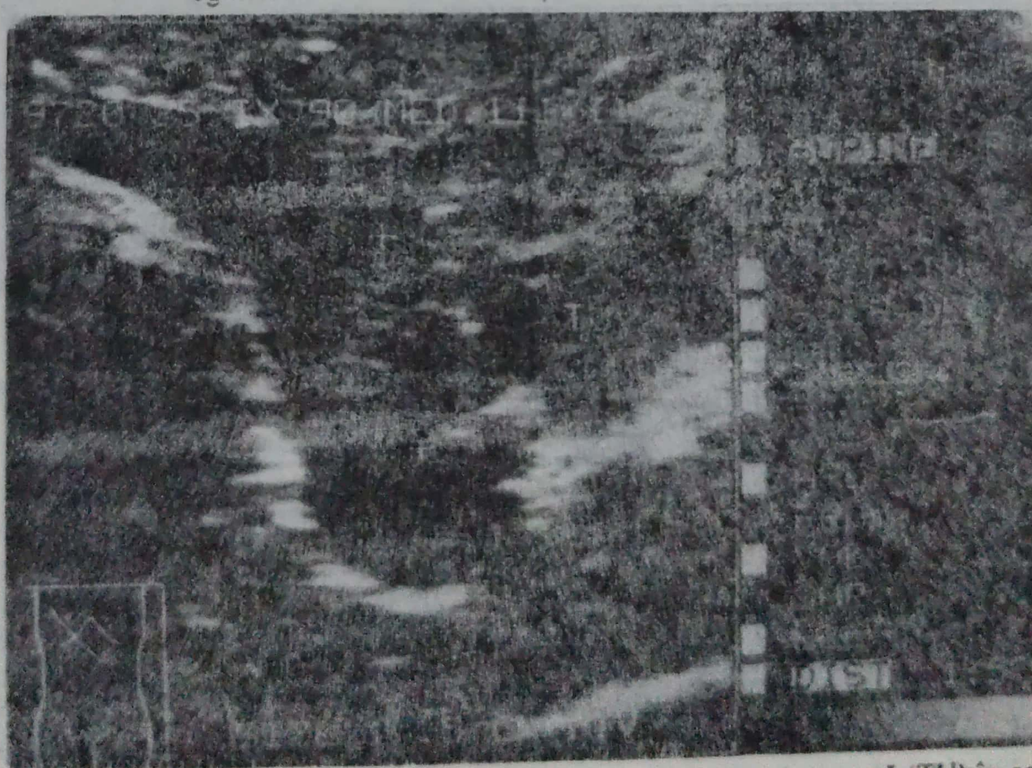


Fig. 5. Tromb mic (d=15 mm) în vena portă dreaptă (VPD). Suspiciune de tumoră (TU) în contact cu vasul portal. Necesită PAF pentru confirmare.

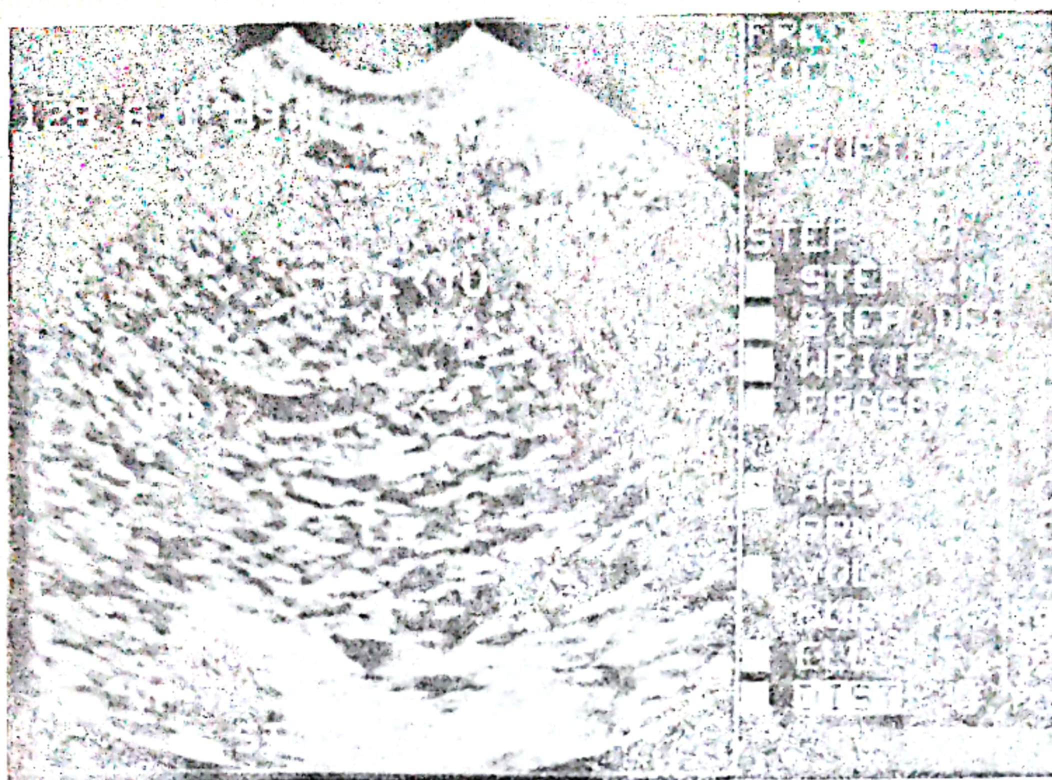


Fig. 6. Tromb al venei porte drepte (VPD) și al ramificațiilor tributare segmentului V. Structura pancreasului este neomogenă (TU), posibil tumorală.



Fig. 7. Colecție hepatică subcapsulară gigantă (H) postoperatorie. Diagnosticul diferențial între abces și hematom se poate face numai prin puncție aspirativă dirijată ecografic.

Ecografia invazivă reprezintă un domeniu relativ nou al imagisticii şi constă aşadar în efectuarea unor manevre sîngerînde (diagnostice sau terapeutice) în leziuni depistate (sau vizualizate) ecografic, dirijate prin această metodă (6, 9).

2. Restricții în efectuarea puncției cu ac fin

Contraindicațiile puncției dirijate cu ac fin sînt cele ale manoperelor invazive, în general. Astfel, puncția va evita traversarea:

– sinusurilor pleurale – risc de pneumo/hemotorace;
– a marilor vase (aorta, cava inferioară) – risc de hemoragie masivă;
– a chistului hidatic (fig. 8) – risc de şoc anafilactic;

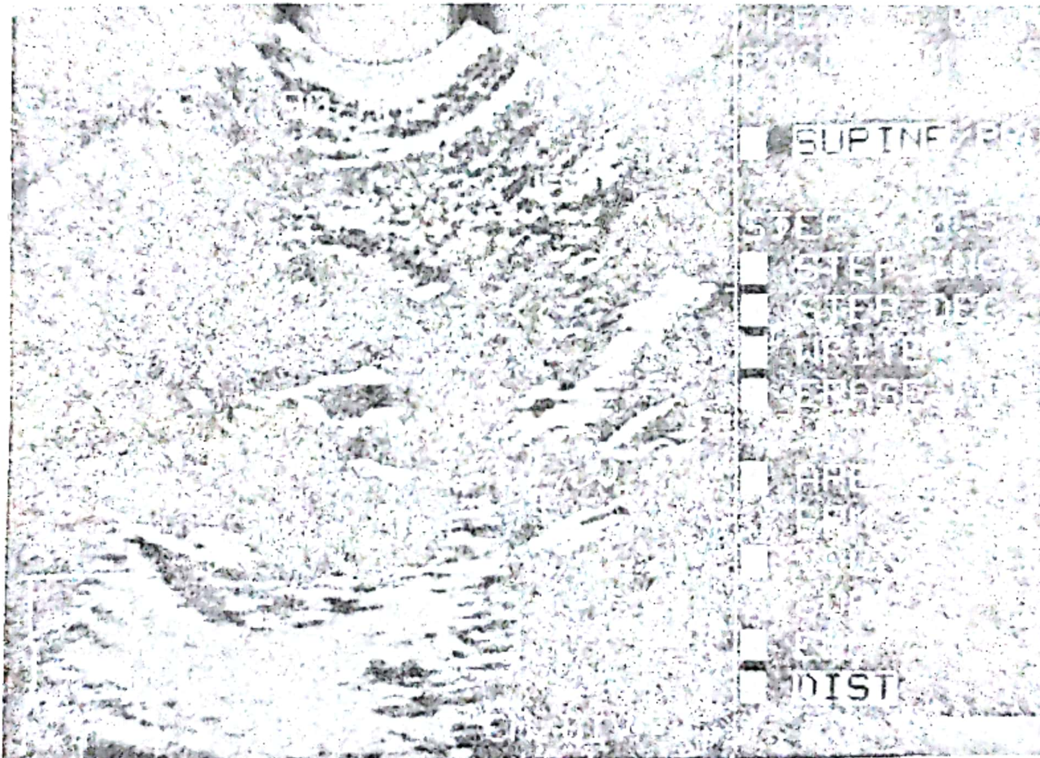


Fig. 8. Chist hidatic hepatic cu decolare de membrană (săgeți). Puncția chistului este principial contraindicată.

– a căilor biliare foarte dilatate – risc de biliragie în peritoneu, urmată de peritonita biliară severă;
– a chistadenocarcinomului ovarian sau a mucocelului apendicular – risc crescut de însămînțare a traiectului de puncție cu celule maligne;
– formațiunilor secretante de catecolamine (fig. 9) – risc de descărcare de amine vasoactive şi de declanşare a unor pusee hipertensive greu de controlat.

Tulburările de coagulare (pînă la 75–80000 de trombocite/mm şi indice Quick de 50%) sînt o contraindicație relativă.

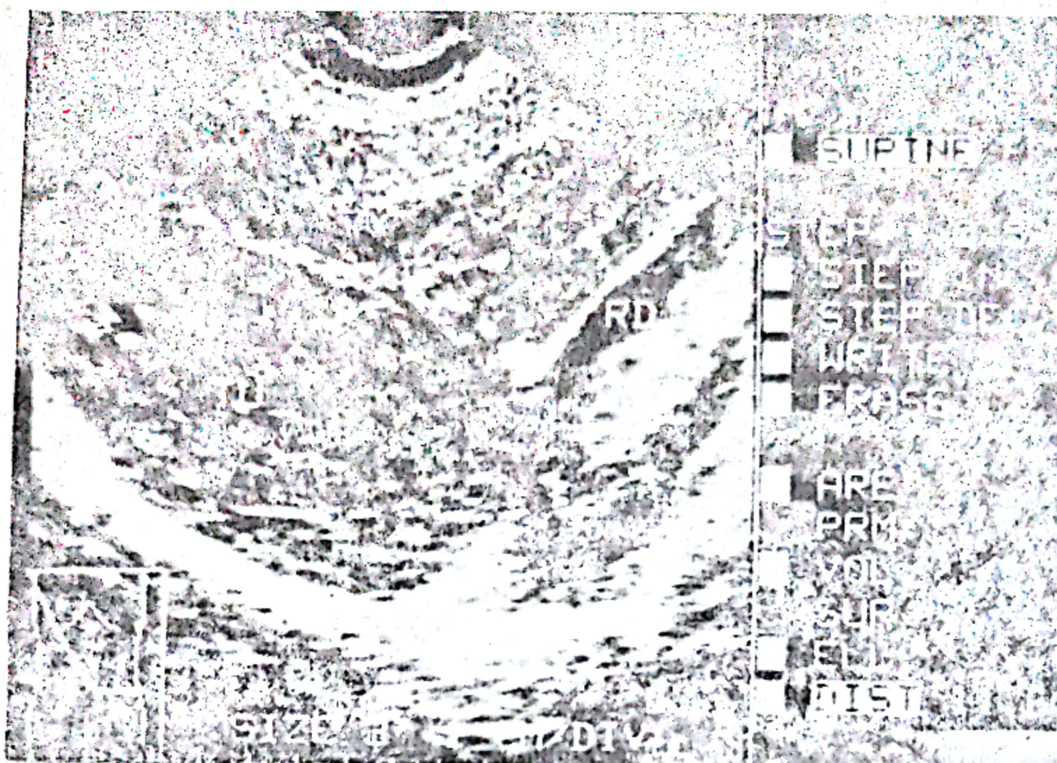


Fig. 9. Tumoră (TU) gigantă (d=11 cm), solidă, în loja suprarenală dreaptă, deasupra rinichiului drept (RD). Puncția aspirativă este contraindicată.

Puncția angiomului hepatic nu este contraindicată. Se preferă totuşi punctionarea angioamelor profunde pentru profilaxia sîngerărilor.

3. **Aparatura.** Ecografia invazivă are la bază tehnica puncției cu dirijare ecografică. Există mai multe modalități de dirijare a puncției (6, 9):

– pe modulul A. Acul apărut în cîmpul de ultrasunete realizează un ecou înalt de amplificare mai mare decît cea a ecourilor tisulare. Această tehnică este mai uşor de aplicat în cazul formațiunilor chistice, ecoul acului apărînd pe linia izoelectrică corespunzătoare lichidului.

– pe modulul B. Acul este introdus printr-un orificiu forat în traductorul de tip static. Metoda este semi-oarbă şi nu se mai practică.

– cu aparatele în timp real (fig. 10). Este metodologia folosită actualmente. Acul de puncție se introduce pe lîngă traductor, medicul „calculînd" profunzimea la care vîrful se va intersecta cu fasciculul de US. Traiectoria acului se deduce după mobilizarea țesuturilor străbătute de acesta. Această tehnică denumită „free hand", este utilă în cazul tumorilor şi abceselor de mari dimensiuni, cu localizare superficială. Atunci cînd dimensiunea formațiunii este sub 4 cm sau localizarea este profundă se impune utilizarea unor traductoare specializate (fig. 11). Există traductoare liniare cu mijlocul „forat" sau traductoare sectoriale cu mecanisme tubulare anexate.

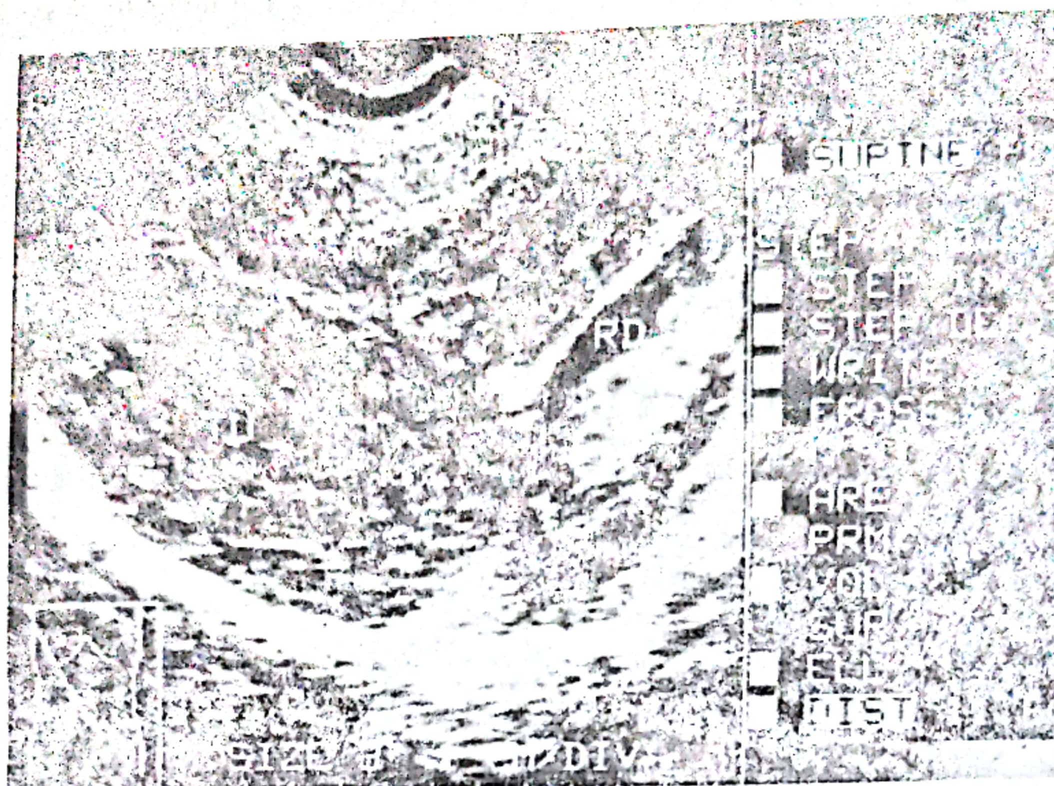


Fig. 9. Tumoră (TU) gigantă (d=11 cm), solidă, în loja suprarenală dreaptă, deasupra rinichiului drept (RD). Puncția aspirativă este contraindicată.

Puncția angiomului hepatic nu este contraindicată. Se preferă totuși puncționarea angioamelor profunde pentru profilaxia sîngerărilor.

3. **Aparatura.** Ecografia invazivă are la bază tehnica puncției cu dirijare ecografică. Există mai multe modalități de dirijare a puncției (6, 9):

– pe modulul A. Acul apărut în cîmpul de ultrasunete realizează un ecou înalt de amplificare mai mare decît cea a ecourilor tisulare. Această tehnică este mai ușor de aplicat în cazul formațiunilor chistice, ecoul acului apărînd pe linia izoelectrică corespunzătoare lichidului.

– pe modulul B. Acul este introdus printr-un orificiu forat în traductorul de tip static. Metoda este semi-oarbă și nu se mai practică.

– cu aparatele în timp real (fig. 10). Este metodologia folosită actualmente. Acul de puncție se introduce pe lîngă traductor, medicul „calculînd" profunzimea la care vîrful se va intersecta cu fasciculul de US. Traiectoria acului se deduce după mobilizarea țesuturilor străbătute de acesta. Această tehnică denumită „free hand", este utilă în cazul tumorilor și abceselor de mari dimensiuni, cu localizare superficială. Atunci cînd dimensiunea formațiunii este sub 4 cm sau localizarea este profundă se impune utilizarea unor traductoare specializate (fig. 11). Există traductoare liniare cu mijlocul „forat" sau traductoare sectoriale cu mecanisme tubulare anexate.

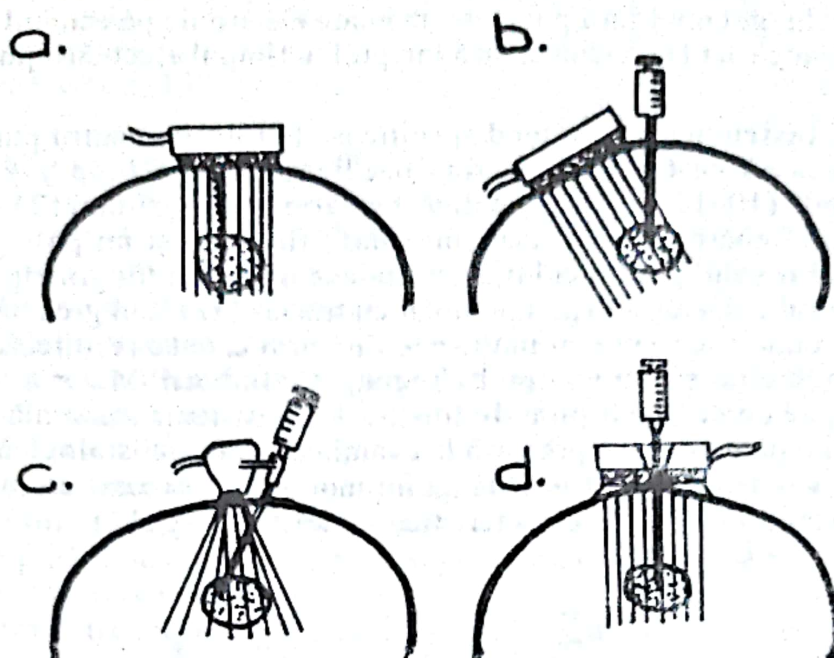


Fig. 10. Traductoare construite special pentru dirijarea manoperelor invazive (stânga – traductor liniar, forat central, dreapta – traductor sectorial cu sistem de puncție anexat) – după H.H. Holm & J.K. Kristensen (Interventional Ultrasound, Munksgaard, Copenhaga, 1985).



Fig. 11. Tehnica puncției dirijate cu ac fin (a, b – tehnica „free hand"; c, d – tehnica folosind traductor specializat) – după H. Lutz (Ultraschallfibel Innere Medizin, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1989).

În ambele situații acul se introduce prin sistemul de ghidare, iar apoi traiectoria se urmărește de-a lungul unei linii punctate, marcate electronic pe ecranul ecografului. Prin această tehnică acul se vizualizează integral în timpul efectuării puncției.

4. **Ace, Instrumentar.** În mod specific acele folosite pentru puncția dirijată ecografic sînt ace fine tip Chiba („fine needle aspiration biopsy"). Acestea au lungimi variabile (10–15–20 cm) și calibrul exterior între 0,5 mm (24 G) – 0,9 mm (20 G) (fig. 2). Deoarece aceste ace sînt foarte flexibile și nu pot străbate tegumentele, pînă la nivelul peritoneului, se introduce un ac pentru ghidaj, cu lungimea de 10 cm, calibrul exterior de 1,2 mm, dotat cu trocar. Prin acul gros, utilizat pentru dirijare, se introduc succesiv mai multe ace fine prin care se recoltează material de la mai multe adîncimi și din mai multe regiuni ale tumorii. Materialul extras prin acele fine este, de obicei, un aspirat. În funcție de consistența tumorală se pot obține microlambouri tisulare care se pretează la examinarea microhistologică.

Există ace de tip Sure Cut (Menghini modificat) care extrag material histologic, dar care au dimensiunea caracteristică acelor fine (fig. 12).



Fig. 12. Ac fin (calibru exterior – 0,8 mm) Menghini modificat pentru extragere de microlambouri tisulare.

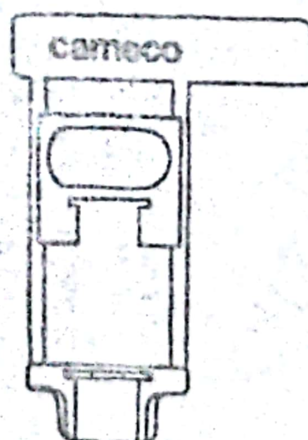


Fig. 13. Schema unui pistol pentru sucțiune-aspirație (tip Cameco).

Aspirația se face cu seringi perfect etanșe, cu piston dublu. Forța de aspirație crește dacă seringile sînt montate pe un sistem aspirativ, manevrabil cu o singură mînă, tip Cameco (fig. 13).

5. **Tehnica efectuării puncției cu ac fin.** Nu este necesară o premedicație, dar pacientul va fi informat asupra puncției și condițiilor necesare pentru reușita acesteia – realizarea unei apnei de cca 10–15 secunde. Se alege calea de abord cea mai scurtă către leziune, dar cu evitarea organelor vitale. Ficatul, stomacul, intestinele pot să fie traversate cu acul atunci cînd este necesară puncționarea unei leziuni profunde (5, 6). Se recomandă evitarea pe cît posibil a lezării splinei.

Se efectuează dezinfecția tegumentelor și anestezia pînă la peritoneu prin infiltrație cu novocaină sau xilină 1%. Se aplică traductorul pe fereastra ecografică tegumentară lubrefiată cu glicerină sterilă.

Pe ecranul ecografului se va avea grijă ca linia punctată electronic să se suprapună cu tumora ce trebuie puncționată. Se introduce pe acest traseu acul de ghidaj extern pînă la nivelul peritoneului, pe o adîncime de cca 1–1,5 cm (stabilită eventual prin măsurare prealabilă).

Se extrage trocarul și prin acul de ghidaj se introduc succesiv unul sau mai multe ace fine prin care se recoltează material biologic din tumoră. În momentul în care se vede vîrful acului în tumoră, se efectuează o sucțiune energică cu pistolul aspirativ, urmată de mai multe mișcări de du-te-vino. Se relaxează pistonul și se extrage acul din tumoră. Ejectarea aspiratului se face pe lama de sticlă după detașarea prealabilă a acului de puncție. Dacă se obțin microfragmente se vor introduce într-un vas cu formol sau formaldehidă.

Se recomandă supravegherea pacientului timp de două ore în cadrul laboratorului și timp de 24 de ore în cadrul clinicii. În acest interval de timp se impune supravegherea stării generale a bolnavului, determinarea tensiunii arteriale și a hematocritului, precum și examinarea abdomenului și a regiunii puncționate.

Dacă se utilizează ace fine, în caz că materialul extras nu este concludent, puncția se poate repeta la cca. 30–60 de minute de la prima manoperă.

6. **Prelucrarea materialului biologic.** O dată extras, aspiratul poate să fie utilizat în mai multe scopuri:

– întindere pe lamă, uscare la aer 10–15 min., colorare May Grünwald Giemsa sau hematoxilină-eosină (fig. 14). Un citolog experimentat va furniza rezultatul în cca 30–60 de minute (fig. 15, 16, 17, 18, 19);

– introducere în formol și prelucrare microhistologică sau histologică dacă materialul extras este suficient;

– colorații imunohistochimice;

– introducere în formaldehidă și examinare electronomicroscopică (fig. 20, 21, 22, 23);

– însămînțare pe medii de cultură în cazul suspiciunii clinice de abces;

– determinarea colesterolului în cazul adenoamelor adrenaliene sau a hematoamelor vechi;

– dozarea creatininei pentru diagnosticul urinoamelor

– dozarea amilazelor în cazul pseudochistelor pancreatice.

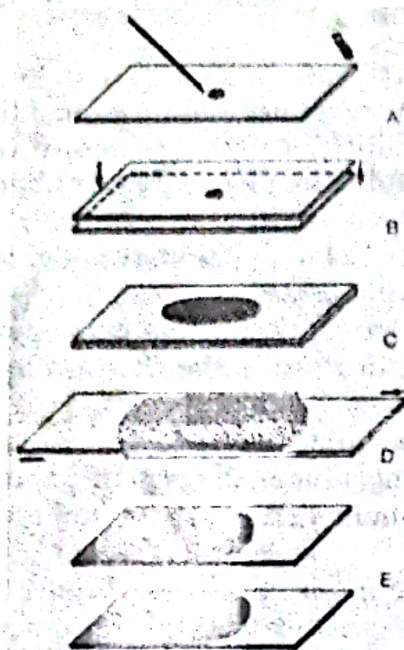


Fig. 14. Tehnica întinderii frotiului aspirat prin puncție cu ac fin –după H.H. Holm & J.K. Kristensen (Interventional Ultrasound, Munksgaard, Copenhaga, 1985).

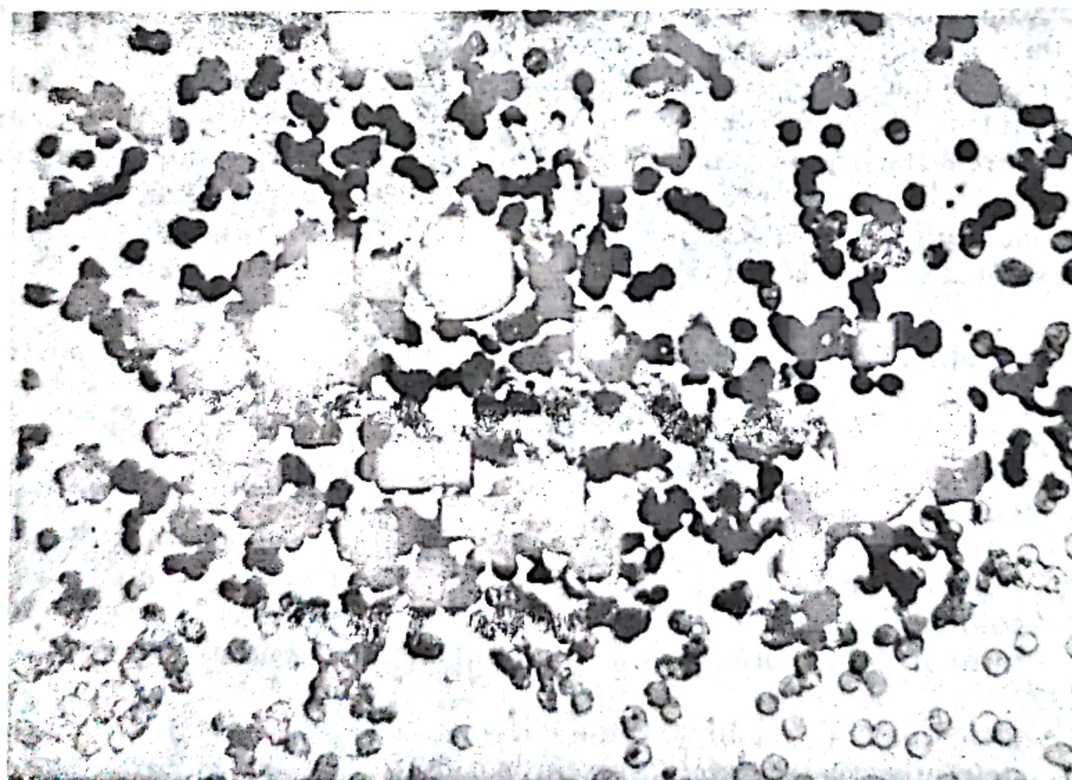


Fig. 15. Aspirat hepatic – hepatocarcinom moderat diferențiat (* 225).

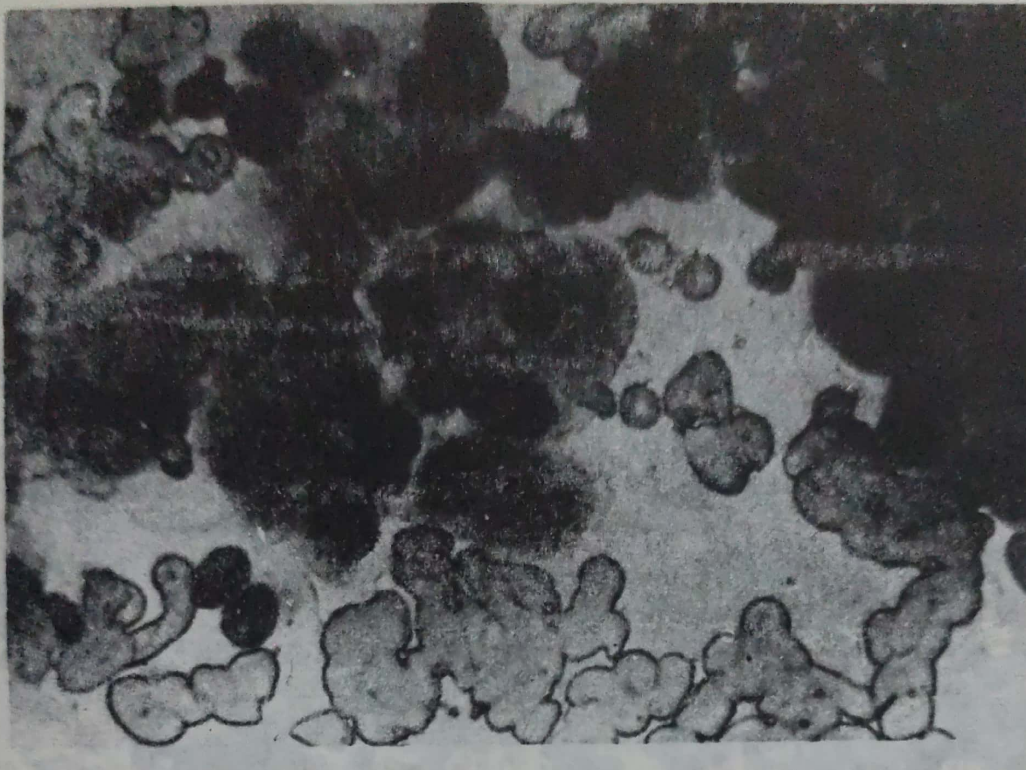


Fig. 16. Aspirat hepatic – hepatocarcinom înalt diferenţiat (* 450).



Fig. 17. Aspirat hepatic – melanom metastatic (* 450).

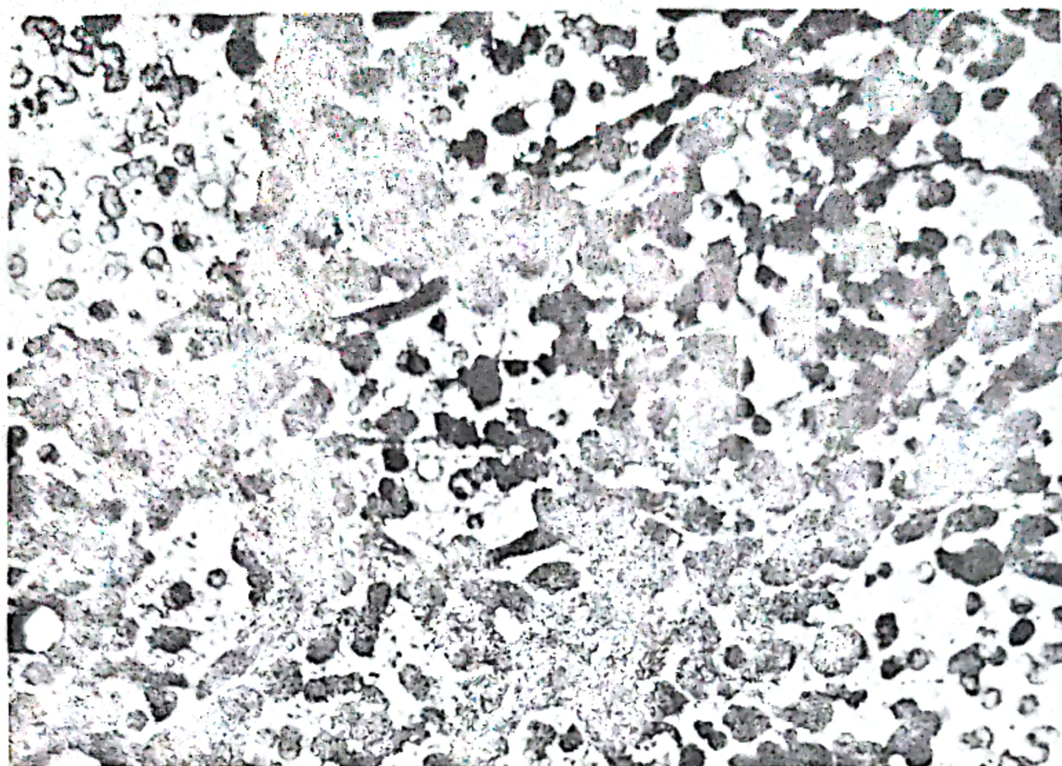


Fig. 18. Aspirat hepatic – metastază de la un neoplasm de veziculă biliară (* 225)

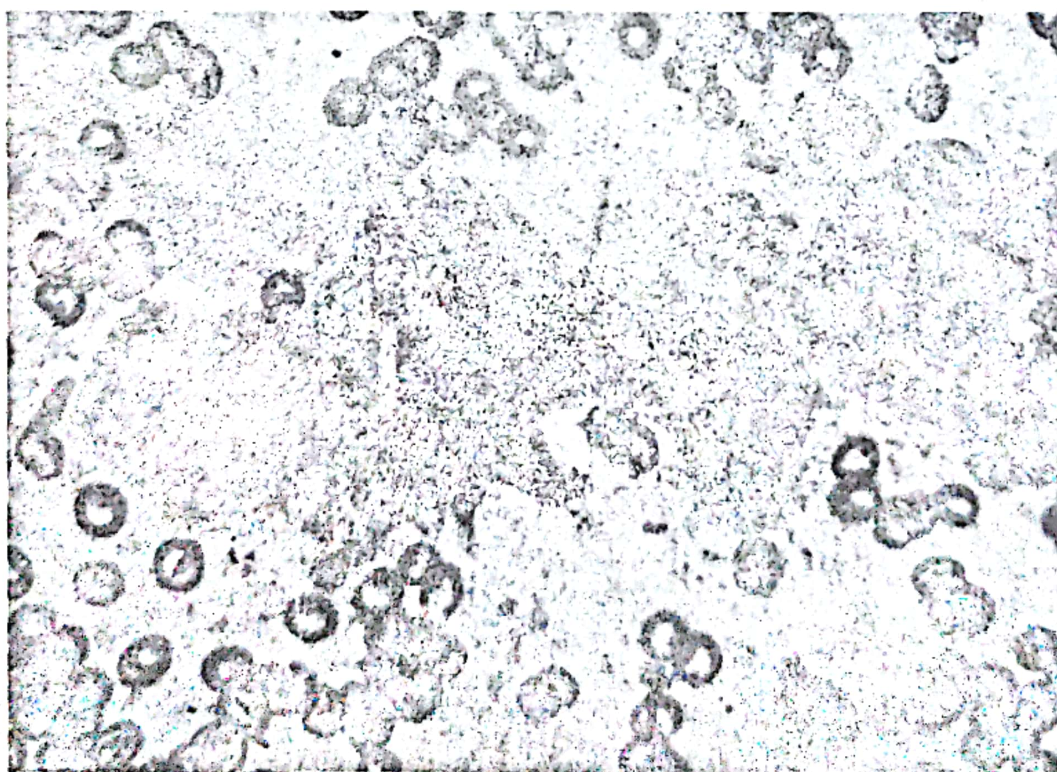


Fig. 19. Aspirat pancreatic – adenocarcinom pancreatic (* 450).

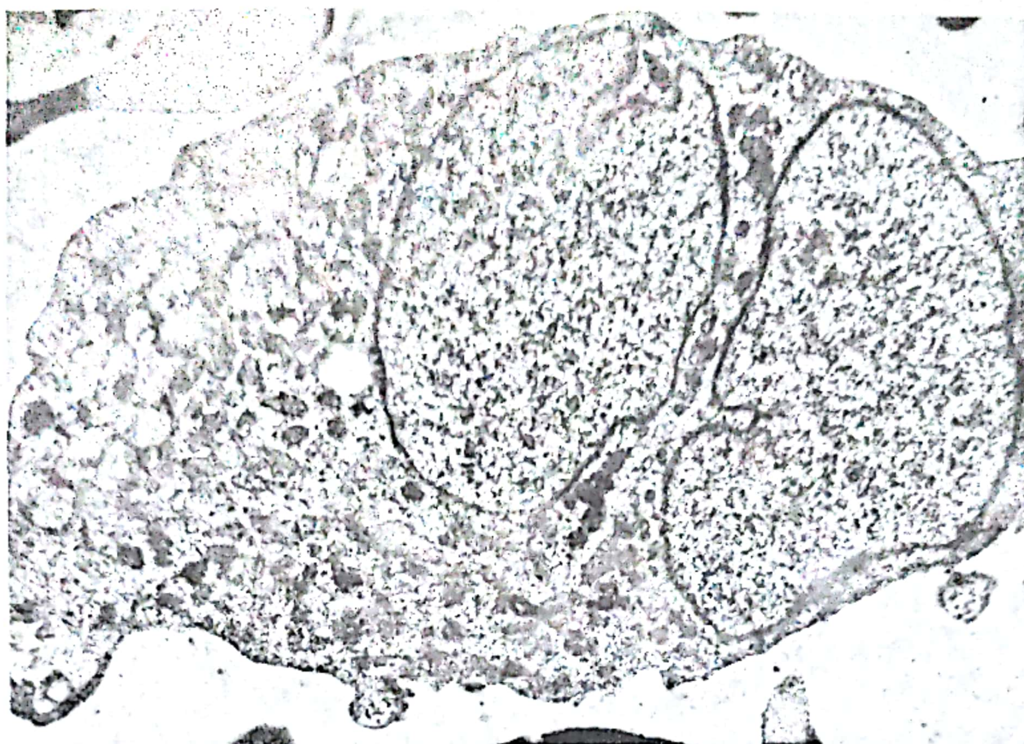


Fig. 20. Examinare ultramicroscopică din aspirat hepatic – aspect de melanocit cu granule de melanină, în mitoză (* 6000).

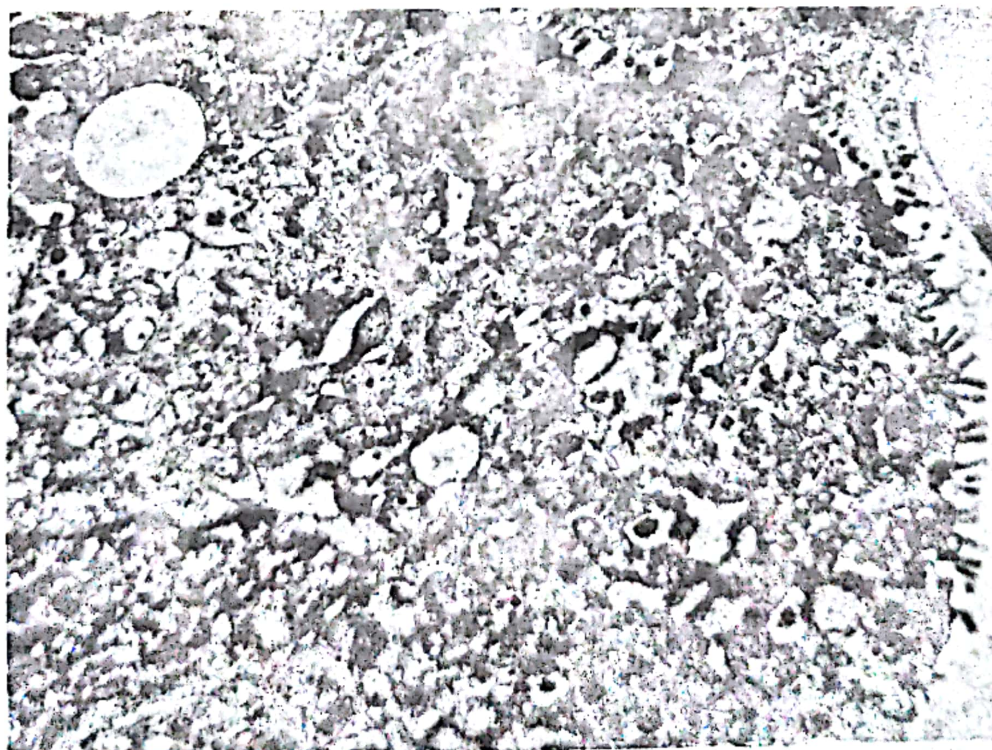


Fig. 21. Examinare ultramicroscopică din aspirat hepatic – aspect de celule mucosecretante – metastază de la un neoplasm de colon (* 9000).

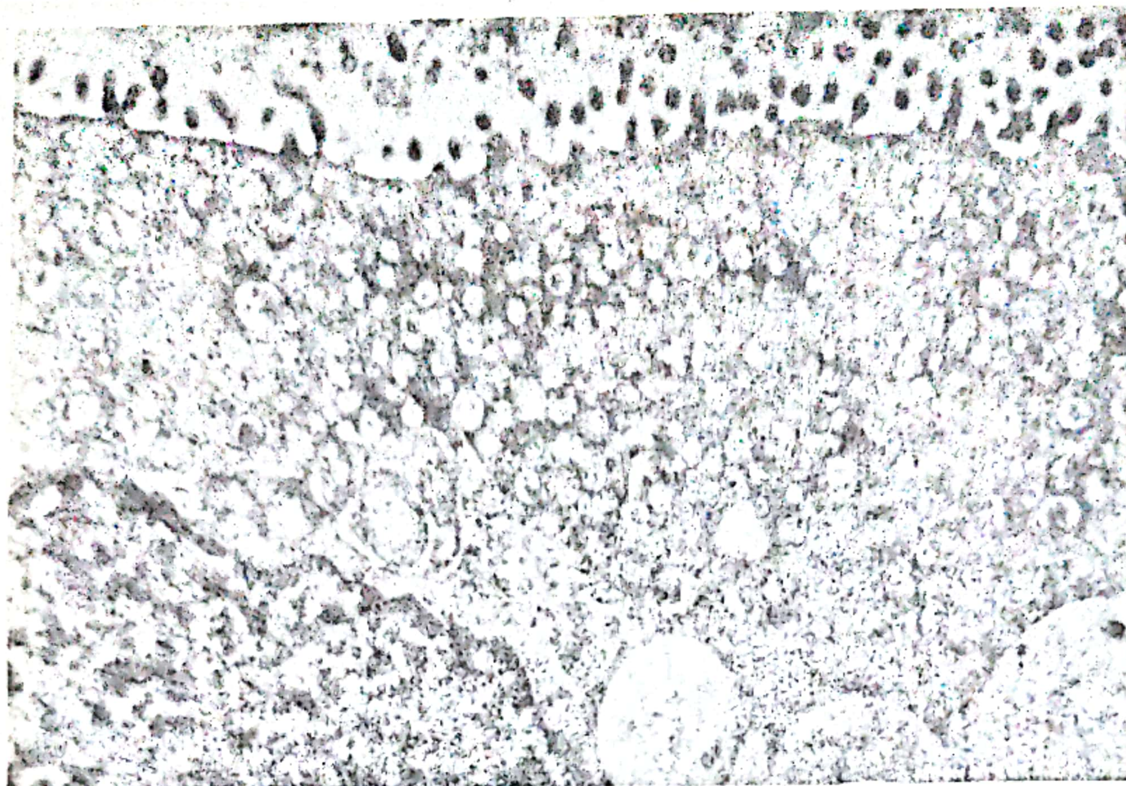


Fig. 22. Examinare ultramicroscopică din aspirat hepatic – celule mucosecretante – neoplasm de colon (* 12000).

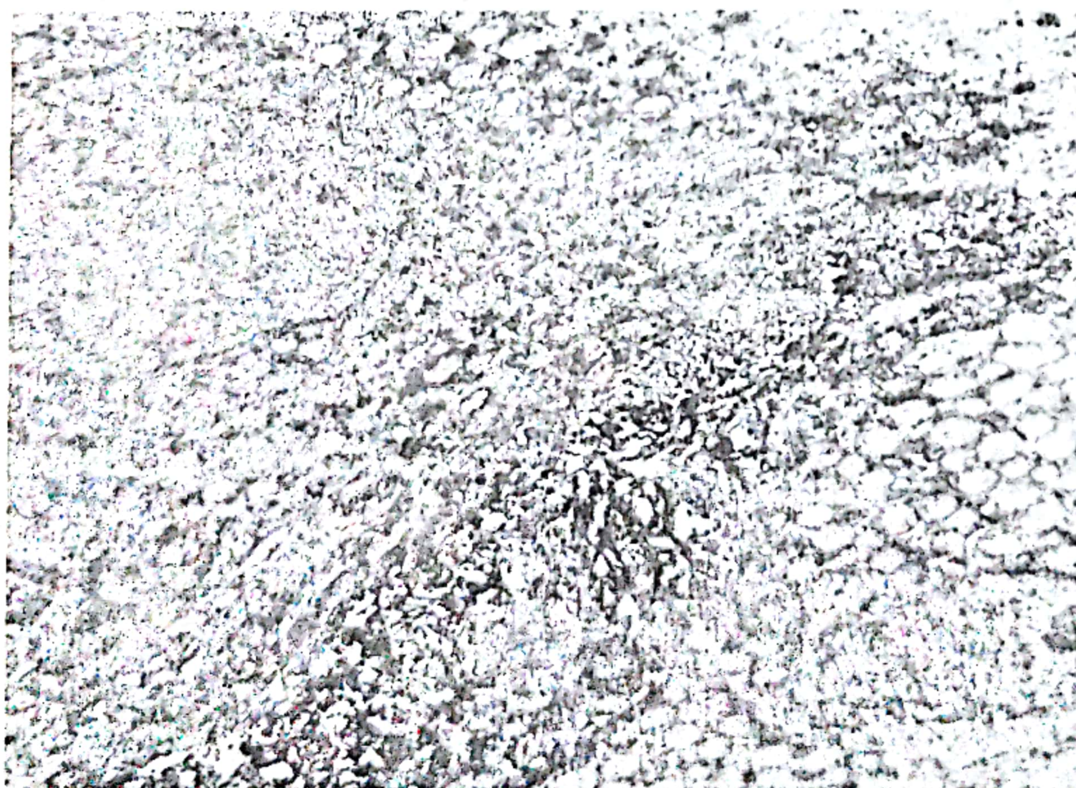


Fig. 23. Examinare ultramicroscopică din aspirat hepatic – spaţii intercelulare cu fibrile de colagen (ciroză hepatică) (* 6000).

7. Performanțele puncției cu ac fin, dirijată ecografic

Această metodă are o utilitate, în primul rînd, în oncologie. Valoarea puncției cu ac fin dirijată ecografic, depinde de mai mulți factori:

a) *Tehnica folosită.* În mîini experimentate se realizează puncționarea unor tumori profunde intrahepatice sau retroperitoneal la dimensiuni pînă la 2 cm în 98–100% din cazuri (6) – tabelul 1.

Tabelul 1

Performanțele puncției aspirative cu ac fin în diagnosticul tumorilor hepatice

	Pacienți	S	Sp	VPP	VPN	AG
BRAUN,1981	57	91,2%	100%	100%	–	–
HO,1981	40	93%	–	–	–	–
PARSI,1987	407	86%	–	–	–	–
PINTO,1988	81	91%	100%	100%	73%	
BOGNEL,1988	116	87,6%	–	–	–	–
PILOTTI, 1988	159	84%	96%	100%	–	–
BADEA,1989	194	90%	96%	99%	68%	91%

S=sensibilitate
Sp=specificitate
VPP=valoare predictivă pozitivă
VPN=valoare predictivă negativă
AG=acuratețe generală

b) *Interpretarea aspiratului.* Aspiratul citologic presupune un examinator cu experiență a lamelor (7). În aceste condiții acuratețea metodei pentru tumorile hepatice este de 91%, sensibilitatea de 90%, specificitatea de 96%. Probleme de diagnostic citologic pot să existe în:

– diferențierea displaziilor celulare de carcinomul hepatocelular înalt diferențiat (7);

– precizarea punctului de plecare în cazul carcinoamelor slab diferențiate.

Pentru tumorile retroperitoneale acuratețea puncției aspirative cu ac fin este de 88,9%, sensibilitatea de 84,4%, specificitatea de 98%. Valoarea rezultatului crește dacă se asociază studii imunocitochimice. Pentru tumorile renale sensibilitatea puncției aspirative este de 93%, iar specificitatea de 96% (6).

Metoda poate fi aplicată și în diagnosticul tumorilor tubului digestiv cu dezvoltare extraluminală (6).

Puncția tumorilor tubului digestiv (1, 6) poate fi utilă în cazurile în care nu se poate face prelevarea de material biologic prin tehnici endoscopice. Riscul puncției este minim. Diagnosticul pozitiv al neoplasmului se face cu o acuratețe de 85%.

Puncția prostatei. Se efectuează cu traductoare speciale, introduse endorectal, care permit dirijarea extragerii de material histologic și implantarea de ace de radiu (în cazul terapiei) pe cale transperineală (fig. 24). Examenul citologic este neindicat fiind dificil de interpretat. Se folosesc ace cu calibru mai mare decît în cazul puncției ficatului.

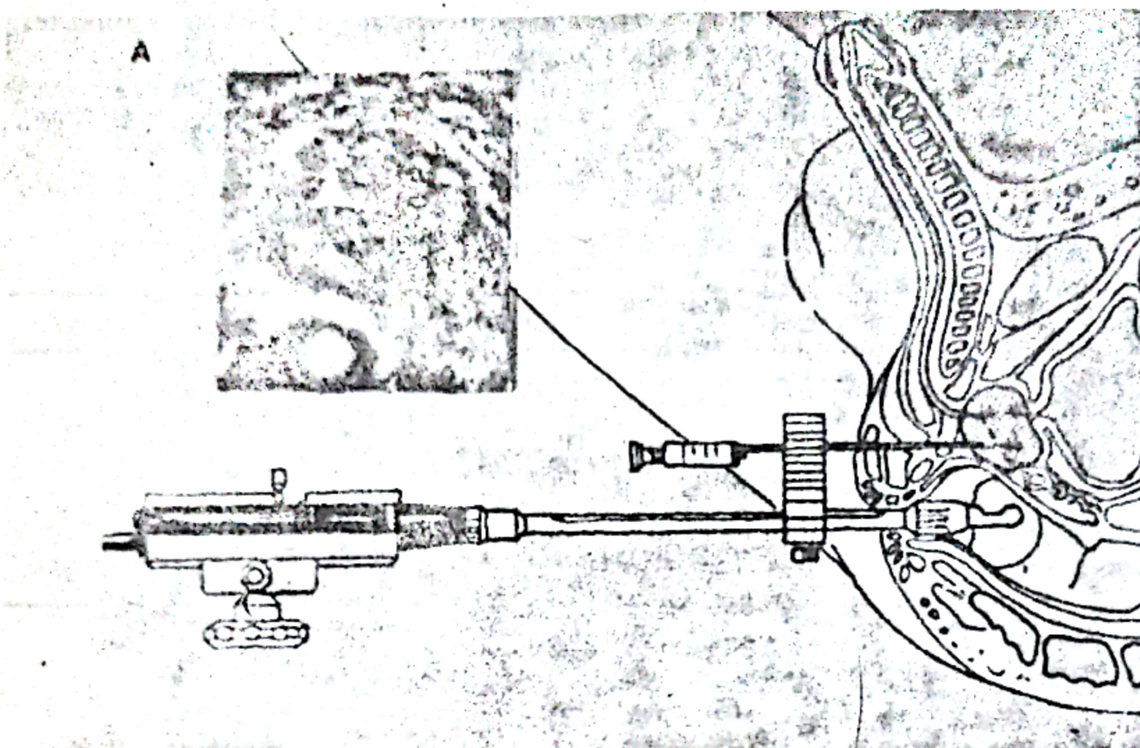


Fig. 24. Puncţia dirijată pe cale transperineală cu traductor specializat endorectal al tumorilor prostatice – după H.H. Holm & J.K. Kristensen. (Interventional Ultrasound. Munksgaard. Copenhaga. 1985).

Puncţia ovarului se face în scop diagnostic, cu efectuare de cito-histologie, sau terapeutic pentru drenajul chistelor ovariene. Prin tehnica aspiraţiei se extrage conţinutul ovarelor cu foliculi în faza de maturaţie in scopul însămînţării artificiale. Conţinutul ovarian se aspiră în soluţie heparinizată, încălzită la 37 grade. Simultan cu extragerea lichidului se observă reducerea în dimensiuni a foliculului ovarian. În cel puţin 60–95% din cazuri în lichid se descoperă ovocitul (6).

Puncţia aspirativă dirijată ecoendoscopic (10, 11). Este o modalitate modernă de documentare morfologică a tumorilor vizualizate printr-o metodă ecografică endocavitară superioară (eso-gastrică sau duodenală) sau inferioară (rectală). Se bazează pe tehnica combinată videoendoscopică şi ecografică (cu traductoare cu frecvenţe înalte de 7–10 MHz). Metodologia este utilizată în oncologie pentru depistarea şi stadializarea neoplasmelor (tumori rectale, mediastinale, pancreatice). Prin punerea practic în contact a traductorului cu leziunea se obţin informaţii precise asupra prezenţei si extensiei unui proces, asupra adenopatiilor peritumorale şi chiar a unor tumori mici din organe în contact cu tubul digestiv. Lipsa de specificitate a ecoendoscopiei este suplinită prin efectuarea unei puncţii aspirative sub control permanent cu ac fin introdus prin tubul pentru biopsii al endoscopului.

Tehnica oferă posibilitatea:

– distincției precise între leziuni maligne și inflamatorii sau benigne;

– recoltării de material din tumori care nu pot fi punctionate prin alte tehnici imagistice.

8. Factori de eroare în PAF (6, 7, 8). Sînt legați de:

– cantitatea de material biologic extras;

– tehnica de întindere a frotiului;

– experiența examinatorului;

– tehnica de PAF folosită;

– zona tumorală puncționată (centru-necrozat; periferie netumorală);

– situația tumorii, în raport cu tegumentul și cu diversele organe vitale;

– ecograful folosit pentru dirijarea PAF.

9. Riscurile puncției aspirative sînt mai mici decît la puncția oarbă sau decît la cea cu ac gros, tip Menghini (1, 2, 6, 8). Mortalitatea și morbiditatea comunicată în literatură este neglijabilă 4, 5, 8). Problema însămînțării de celule tumorale pe traiectul acului de puncție este mai mult teoretică (6). Studiile efectuate pe zeci de mii de pacienți puncționați prin această tehnică au demonstrat o rată a mortalității de 0,008% și a incidentelor de 0,05%. Incidentele și accidentele consecutive PAF sînt cu atît mai puține cu cît calibrul acului folosit este mai mic.

În timpul efectuării PAF pot să apară incidente:

a) Majore:

– mortalitatea – avînd în vedere calibrul acului fin, mortalitatea prin PAF este practic neglijabilă. Puncția pancreasului poate să se însoțească de pancreatită severă, mortală (un caz comunicat în literatură pe 11700 puncții abdominale efectuate);

– sîngerările peritoneale cu expresie clinică (tahicardie, paloare, scădere tensională, iritație peritoneală) sînt foarte rare. Probabilitatea lor este mai mare în cazul angioamelor subcapsulare hepatice puncționate și a tumorilor mari necrozate;

– infecțiile peritoneale sînt posibile în cazul puncției organelor sau colecțiilor septice. Se recomandă în aceste cazuri administrarea profilactică de antibiotice după efectuarea PAF;

– diseminarea de celule tumorale pe traiectul de puncție care este o posibilitate teoretică. Se poate lua în considerare în cazul tumorilor muco-secretante ovariene. Se previne prin reducerea numărului de puncționări și de traversări ale peritoneului, eventual prin excizia operatorie a traiectului de puncție în cazul în care se intervine chirurgical.

b) Minore:

– durerile – apărute la locul puncției – sînt relativ frecvente (3, 9% din cazuri). Nu au semnificație, fiind legate de gradul de corticalizare al manoperei și de pregătirea pacientului înainte de PAF.

Rata incidentelor și complicațiilor prin PAF dirijată ecografic se poate reduce prin următoarele modalități:

– alegerea rațională a căii de acces – pe calea cea mai scurtă, cu evitarea organelor vitale vasculare și tubulo-cavitare;

– reducerea la maximum a numărului de traversări ale peritoneului, cu atît mai mult cu cît în peste 75% din cazuri la prima aspiraţie se extrage material biologic suficient pentru diagnostic;

– efectuarea manoperei în condiţii de vizualizare permanentă a tumorii şi a acului.

10. Manopere terapeutice sub dirijare ecografică. Sub control ecografic se pot efectua o multitudine de manevre invazive terapeutice. Acestea au condus la crearea unor departamente de ecografie intervenţională caracterizate prin dotare specială, inclusiv radiologică.

Colangiografia percutanată (CTPH) şi drenajul transhepatic biliar. Se efectuează prin tehnica puncţiei dirijate (6). Sub control ecografic se pătrunde într-o cale biliară dilatată, se aspiră 20–40 ml de bilă şi se injectează substanţa de contrast. Se urmăreşte radiologic sediul obstacolului (fig. 25). În timpul doi, se poate practica drenajul percutanat în următoarea succesiune:

1) Puncţia căii biliare dilatate (de preferinţă în teritoriul hepaticului stîng).

2) Introducerea prin acul gros a unui ghid metalic cu vîrf flexibil care rămîne în calea biliară.

3) Dilatarea traiectului.

4) Introducerea unui tub flexibil pe traiectul ghidului pînă în calea biliară.

5) Extragerea ghidului metalic.

Această tehnică se efectuează şi prin ecografie intraoperatorie. (6).

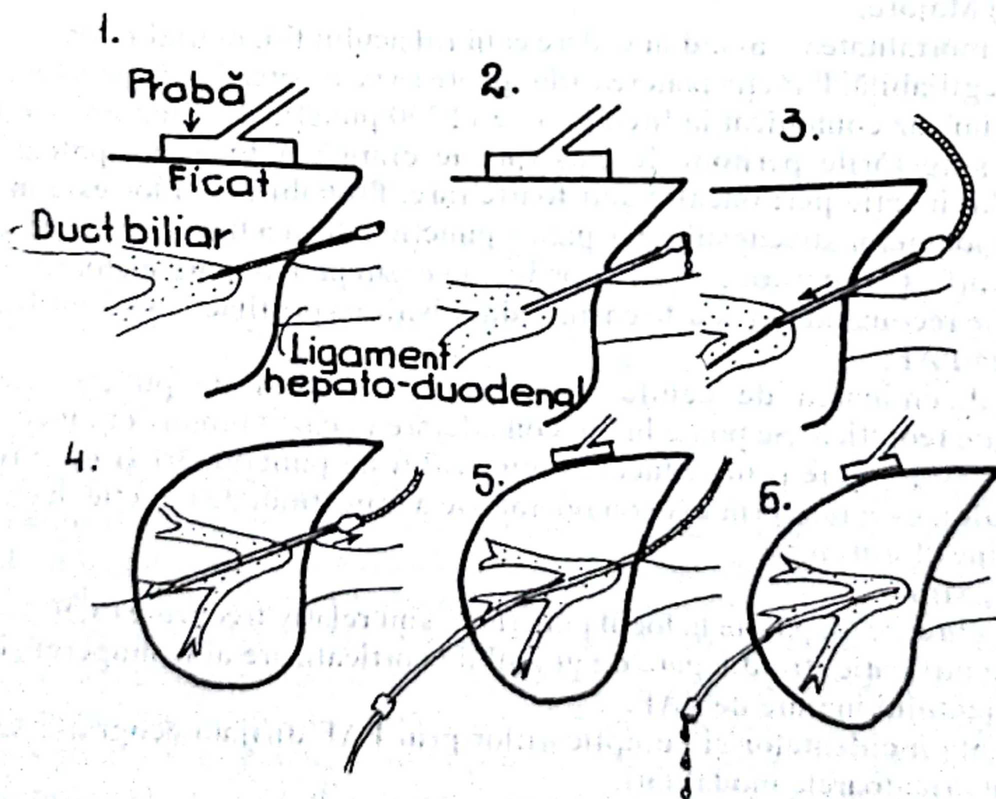


Fig. 25. Tehnica drenajului percutanat al căilor biliare sub tensiune prin dirijare ecografică.

Drenajul abceselor hepatice este precedat de o puncţie diagnostică ce confirmă caracterul septic al colecţiei. Metoda cuprinde următorii timpi (tehnica Otto):

a) Puncţia abcesului cu un ac de 18 G şi extragerea mandrenului. Prin ac se va scurge puroi, ceea ce confirmă reuşita puncţiei.

b) Introducerea prin ac a unui ghid metalic cu vîrf flexibil pînă la mijlocul colecţiei.

c) Extragerea acului de 18 G şi dilatarea traiectului de puncţie cu ajutorul unor bujii cu calibru progresiv în creştere.

d) Păstrarea ultimei bujii pe post de tub de dren la nivelul abcesului.

Nefrostomia percutanată (NPCT) se efectuează după o tehnică similară cu drenajul percutanat biliar. Se folosesc tuburi de dren subţiri cu vîrful în formă spiralată („pigtail"). Pe calea percutanată se poate introduce un endoscop flexibil pentru litotripsie şi extracţia percutanată a calculilor renali.

Puncţia chistelor pancreatice şi drenajul extern al acestora se face pe cale mediană, transgastriç. Cu această ocazie se poate introduce substanţa de contrast pentru vizualizarea comunicărilor cu ductul pancreatic. Sub control endoscopic se poate face o implantare a unui cateter cu dublu pigtail în chistul pancreatic cu drenaj în stomac. Puncţia chistelor pancreatice este indicată în:

a) Pancreatite acute necrotice cu pseudochist în formare. În aceste situaţii intervenţia chirurgicală este facilitată prin reducerea numărului de membrane din colecţie.

b) Pancreatite cronice forme hiperalgice, în scopul decompresiunii chistului.

Pancreatografia sub dirijare ecografică se efectuează prin puncţionarea ductului Wirsung prin tehnica descrisă, extragerea de suc pancreatic şi injectarea în aceeaşi cantitate de substanţă de contrast. Metoda este eficientă la dilatări peste 10 mm ale ductului pancreatic. Este indicată în situaţiile de neoplasm pancreatic cefalic, stenoze cefalice ale ductului Wirsung de etiologie neprecizată.

Alcoolizarea tumorilor hepatice (5). Este un tratament mai recent introdus în practica medicală, optim pentru situaţiile în care nu se poate efectua intervenţia chirurgicală. Poate fi cuplată şi cu intervenţia chirurgicală, ca şi o „pregătire" preoperatorie ce urmăreşte reducerea în dimensiuni a tumorii. Eficienţa sa este maximă atunci cînd se efectuează în contextul unor screening-uri pentru depistarea precoce a tumorilor hepatice la pacienţi cu ciroză hepatică (12). Are ca scop necrozarea aseptică a tumorilor. Figura 26 (a, b, c, d, e, f).

Indicaţiile metodei sînt:

– tumori hepatice primitive cu dimensiuni sub 5 cm, şi, de dată mai recentă sub 3 cm;

– metastaze hepatice uni – sau pauciloculare;

– hepatocarcinom pe ciroză cu fenomene de insuficienţă hepatică severă.

Contraindicaţiile metodei sînt relative. Există autori care sugerează reţineri în cazul tumorilor subcapsulare din cauza durerilor atroce pe care le poate provoca. Invazia venei porte nu reprezintă o contraindicaţie pentru alcoolizare.

Alcoolizarea tumorilor hepatice este precedată întotdeauna de o puncţie aspirativă pentru precizarea naturii tumorale. Tehnica utilizată este identică cu cea a PAF.

Metoda constă în efectuarea mai multor şedinţe de tratament (2–4–6), la interval de 2–4 zile, în funcţie de toleranţă, cu injectarea de 2–4 ml de alcool 96% intratumoral/şedinţa. O premedicaţie intravenoasă poate să fie utilă, dar nu obli-

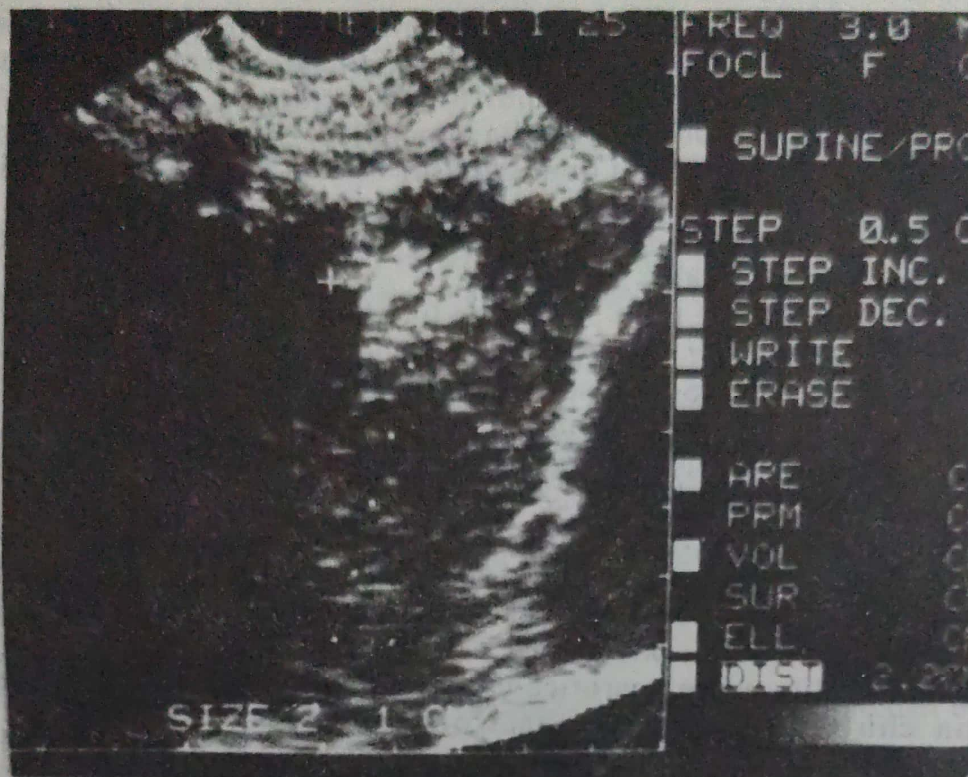


Fig. 26. a. Hepatocarcinom incipient. Injectare de alcool (zona hiperecogenă cu diametrul d=22 mm) în lobul drept.

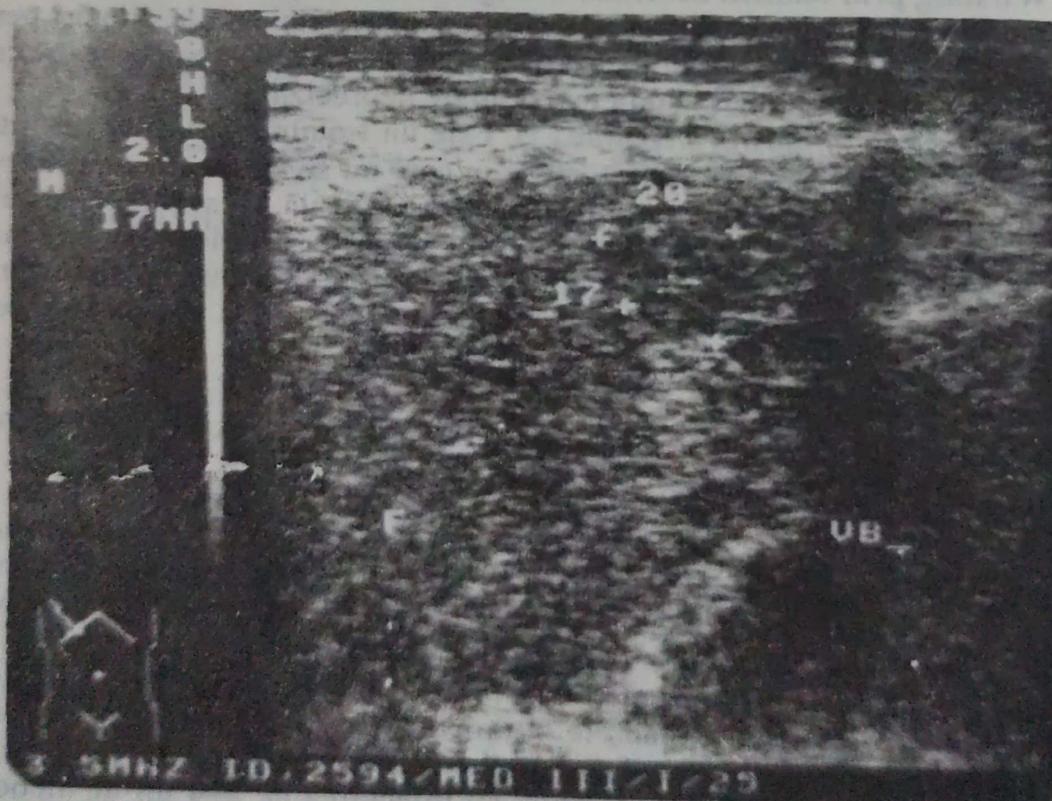


Fig. 26. b. Hepatocarcinom incipient (control la trei zile după injectare).



Fig. 26. c. Hepatocarcinom incipient (reinjectare după șapte zile).



Fig. 26. d. Hepatocarcinom incipient (control la trei săptămâni după alcoolizare).



Fig. 26. e. Hepatocarcinom incipient (control la două luni după alcoolizare).

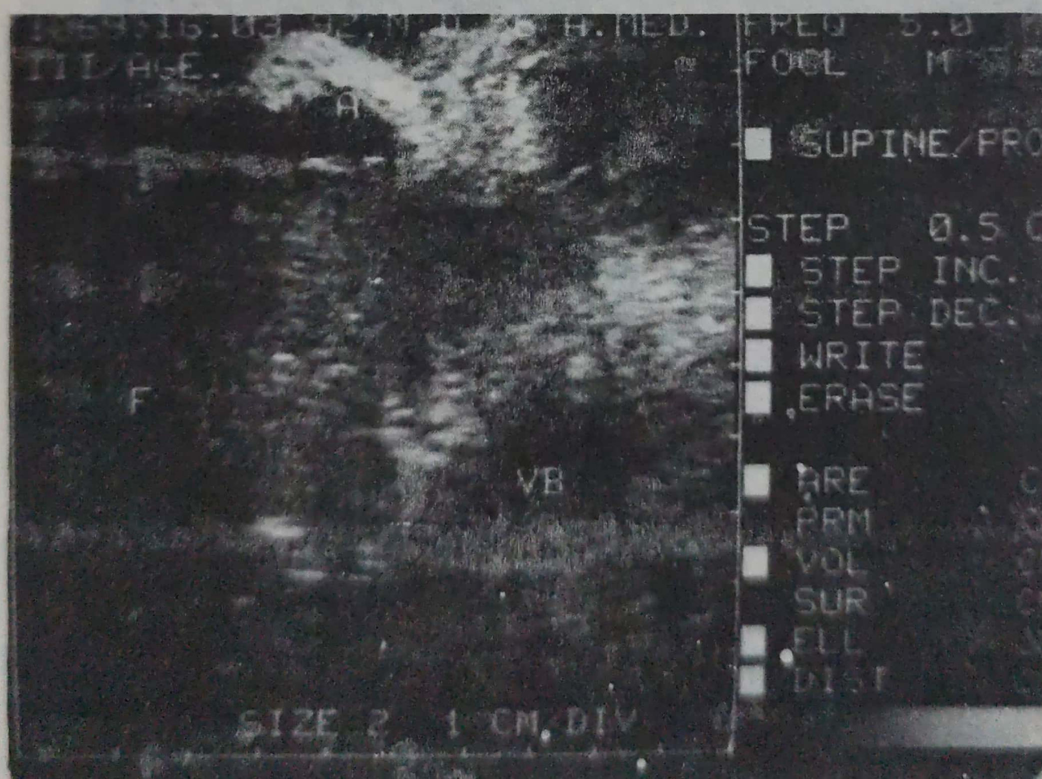


Fig. 26. f. Hepatocarcinom incipient (control la 12 luni de la injectare de alcool) – A=ascită. VB=vezica biliară.

gatorie. În cursul injectării se constată o creştere bruscă a ecogenicităţii tumorale care dispare după cîteva zile. Ecografic se poate demonstra dispariţia prin liză a tumorii în timp. Este recomandabil ca remisia tumorală să fie supravegheată şi prin CT, precum şi prin dozarea AFP. Rezultatele preliminare comunicate au demonstrat că tehnica are un grad redus de periculozitate.

Tehnica poate fi optimizată prin:

– utilizarea de ace speciale cu orificii laterale multiple care permit „împrăştierea" alcoolului în tumoră;

– injectarea în mai multe zone tumorale în cadrul aceleeaşi şedinţe;

– injectarea mai multor formaţiuni tumorale – în cazul metastazelor;

– injectarea de lipiodol asociat alcoolului, ceea ce conferă un efect toxic antitumoral suplimentar şi posibilitatea supravegherii tumorale şi prin tehnici radiologice – CT.

Incidente în cursul alcoolizării tumorale pot fi:

– dureri la locul puncţiei – în cazul tumorilor subcapsulare. Necesită un tratament simptomatic;

– febra de resorbţie – pasageră. Răspunde la tratament antipiretic. Este expresia unei necroze masive. Tratamentul poate fi continuat cu reducerea dozei de alcool injectate;

– hemoragia intraperitoneală – în cazul tumorilor subcapsulare. Necesită supravegherea indicilor volemici:

– tromboza chimică a venei porte;

– hemobilia;

– hipertransaminazemie.

Valoarea metodei este considerabilă, mai ales pentru pacienţii la care nu este posibilă efectuarea altor modalităţi terapeutice. Sînt comunicate supravieţuiri de 79% la patru ani. Statisticile sînt însă relative, avînd în vedere ciroza severă pe care o prezintă aceşti pacienţi, ea însăşi cauză de mortalitate precoce.

Alcoolizarea neoplasmului pancreatic poate constitui o alternativă la tratamentul paleativ al tumorilor invadante care provoacă dureri atroce (4). Se efectuează după tehnica PAF cu injectarea de alcool 96% în cantitate de 6–20 ml în mijlocul tumorii. Rezultatul îl constituie o celioliză percutanată. Se poate întîlni o reducere temporară în dimensiuni a tumorii. Metoda este încă în studiu.

BIBLIOGRAFIE

1. BADEA R., NATALIA GALATAR, GH. BADEA, R. TĂNĂSESCU, D. DUMITRAŞCU, *Ultrasonically Guided Fine Needle Aspiration Biopsy for the Diagnosis of Abdominal Tumors.* Rev. Roum. Med. – Med. Int. 1987, 25, 1, 31–35.
2. BADEA R., GH. BADEA, NATALIA GALATAR, C. CRĂCIUN, M. MARIN, M. BUCHER, *Die Bedeutung der aspirativen Feinnadelbiopsie in der Prazisierung ultraschalldiagnostizierter Lebertumoren.* Untersuchungen an 165 Patienten. Z Klin. Med. 1991, 46, 21, 1489–1493.
3. BADEA R., P.J. PORR, MINDRA E. BADEA, LILIANA MELINCOVICI, *Ultrasound differential diagnosis of tumours in contact with the gallbladder. I st*

International Conference on Hepatobiliary Tumours. Milano/ Italia. 30.08. – 02.09.1992. Hepato Gastroenterology. Current Medical and Surgical Trends. aug./sept. 1992. 39. 29.

4. BASTID C., P. SCHONENBERG, P. GABANOTI, J. SAHEL. *L'alcoolisation percutanee guidee par echographie des cancers du pancreas: une nouvelle possibilite therapeutique!* Gastroenterol. Clin. Biol. 1990. 14. 1030.
5. BASTID C., *L' alcoolisation percutanee guidee par echographie des tumeurs hepatiques.* Gastroenterol., Clin. Biol., 1991. 15. T2–T3.
6. HOLM H.H., J.K. KRISTENSEN. *Interventional Ultrasound.* Munskgaard. Copenhagen. 1985.
7. KOSS G. L. CYTOLOGY. *Accuracy of Diagnosis.* Cancer 1989. 64. 1. 249–252.
8. LIVRAGHI T., B. DAMASCELLI, C. LOMBARDI, I. SPAGNOLI. *Risk in Fine Needle Abdominal Biopsy.* J. Clin. Ultrasound. 1983. 11. 77–81.
9. LUTZ H., *Ultraschallfibel Innere Medizin.* Springer. Verlag. Berlin. Heidelberg. New York. 1989.
10. VILMANN P., G.K. JACOBSEN. F.W. HENRIKSEN. S. HANCKE. *Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration bipsy in pancreatic disease.* Gastrintestinal Endoscopy. 1992. 38. 2. 172–173.
11. WIESERMA M. J., R. H. HAWES. L.C. TAO, L. M. WIESERMA. K.K. KOPECKY. D. K. REX. S. KUMAR. G.A. LEHMAN. *Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrintestinal tract.* Gastrointestinal Endoscopy. 1992. 38. 1. 35–39.
12. TANAKA S., T. KITAMURA. H. KASUGAI. Y. OKANO. M. TATSUTA. S. OKUDA. *Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Usefulness of Ultrasonically Guided Fine Needle Aspiration Biopsy.* J. Clin. Ultrasound. 1986. 14. 11–16.

ACTUALITĂŢI ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE

Conf. dr. Radu Străin –
Clinica de Gastroenterologie şi Hepatologie,
Universitatea de Medicină şi Farmacie Timişoara.

Terapia hepatitelor cronice (HC) se află astăzi într-o permanentă restructurare pe măsura acumulării de noi şi noi date etiopatogenice, cît şi de date terapeutice propriu-zise.

Există – credem – cel puţin 3 premise principale pentru evocarea şi dezvoltarea pe scurt a acestei tematici şi anume:

1. Frecvenţa foarte mare a hepatitelor virusale şi a portajului la noi în ţară, cu tendinţa de endemicitate, cu consecinţa imediată – creşterea deosebită a frecvenţei şi a morbidităţii HC.

2. Progresele survenite în diagnosticul HC mai ales de etiologie virusală şi corolarul terapeutic.

3. Faptul demonstrat că o terapie corectă şi precoce a HC poate însemna şi profilaxia cirozei hepatice.

Înainte de a intra în miezul subiectului să recapitulăm ce înţelegem prin denumirea de „hepatite cronice": un grup de afecţiuni hepatice inflamatorii cronice produse de factori etiologici diverşi prin mecanisme diferite, dar care au comun atît tabloul clinic şi biofuncţional, cît şi evoluţia cronică şi prognosticul imprevizibil şi – mai ales – tabloul morfo-patologic de tip inflamator şi fără restructurarea arhitecturii ficatului.

Cadrul nosografic al HC este aşadar foarte complex datorită mai multor factori, care trebuie să fie bine cunoscuţi pentru a efectua un tratament corespunzător.

Între aceşti factori cităm:

1. Factorii etiologici multipli – în primul rînd virusali, apoi toxici, metabolici genetici, nutriţionali – carenţiali, biliari sau secundari unor boli digestive.

2. Mecanisme patogenice variate – toxice fibrogene şi mai ales imune şi autoimune.

3. Tabloul clinic şi biofuncţional hepatic foarte variabil în ceea ce priveşte intensitatea şi pluralitatea diverselor sindroame şi simptome.

4. Evoluţia cronică – cu o durată de cel puţin 6 luni, dar de obicei foarte prelungită, cu perioade variabile de activitate sau inactivitate (ameliorare, remisiune) – efect spontan sau consecutiv terapiei, ajungînd treptat fie la o complicaţie sau o ciroză constituită, fie la o remisiune completă sau incompletă.

5. Prognosticul incert, prea puțin influențat de terapie.

6. Tabloul morfopatologic, foarte diferit atît prin variabilitatea intensității leziunilor inflamatorii, cît și a localizării lor strict portale, ori – dimpotrivă – periportale sau intralobulare, prin prezența variabilă ca localizare și intensitate a necrozelor, a fibrozelor și a septurilor conjuctive, precum și a inflamației ductelor biliare, dar de obicei și cu două elemente negative – respectiv absența restructurării arhitectonice a lobulului hepatic și a leziunilor granulomatoase.

În elaborarea diagnosticului de HC, ca și în stabilirea terapiei, toți factorii enumerați au o importantă pondere.

Totuși ar trebui subliniate cele patru căi de progresiune spre ciroza hepatică:

a) Hepatita cronică activă;

b) Steatohepatita;

c) Fibroza portală;

d) Fibroza zonei acinare 3 (centrolobulare).

În fine, clasificarea inițială a HC de către EASL (în 1968) în Hepatită cronică persistentă (HCP) și Hepatită cronică activă (HCA) sau agresivă, după cum procesul inflamator era cantonat sau nu la spațiul portal și erau prezente „piece meal necrosis" la care s-a adăugat ulterior hepatita cronică lobulară (HCL) – trebuie considerată utilă, fiind simplă și avînd consecințe prognostice, respectiv terapeutice clare. Astfel, HCP nu evoluează în mod obișnuit spre ciroză și nu impune o sancțiune terapeutică. Invers – HCA este posibil să evolueze spontan sau sub terapie spre ciroză.

Dar lucrurile nu sînt atît de simple precum par sau pe cît de simplificate am vrea să le tratăm, căci se pare că HCP, HCA și – mai ales – HCL nu sînt boli separate, ci pot fi întîlnite in momente diferite la același bolnav (P.J. Schener, în Oxford Textbook of Clinical Hepatology – Oxford Univ. Press 1991, vol. 1: 372). Pe de altă parte – leziuni diferite pot coexista, inclusiv cu aspecte de ciroză hepatică. Rezultă de aici necesitatea elaborării unui diagnostic corect prin multiple căi de investigație, dar neapărat și morfopatologice (laparoscopie, puncție-biopsie hepatică – PBH).

În concluzie, un tratament corect va ține seama de toți factorii incriminați, un accent deosebit punîndu-se pe factorii etiologici – în special virusali –, patogenetici – mai ales imuni și autoimuni – și pe cei morfopatologici.

TRATAMENTUL PROFILACTIC

Vizează două obiective:

a) Combaterea factorilor etiologici inițiatori ai bolii,

b) Împiedicarea cronicizării procesului hepatitic acut.

Combaterea factorilor etiologici inițiatori se realizează prin:

1. Profilaxia hepatitelor acute virusale și a portajului;
2. Combaterea abuzului de alcool;
3. Raționalizarea și combaterea folosirii medicamentelor hepatotoxice;

4. Protecţia faţă de toxicele industriale;
5. Profilaxia afecţiunilor metabolice genetice;
6. Tratamentul corect al bolilor digestive şi extradigestive cu răsunet hepatic.

Profilaxia hepatitelor acute virusale – deci a infecţiilor cu virusurile hepatice A, B non A – non B (C), D (agent Delta) şi E se realizează pe două căi:

– combaterea condiţiilor epidemiologice favorizante ale infecţiilor;
– vaccinarea sau seroprevenţia.

Combaterea condiţiilor favorizante ale infecţiilor cu virus A şi E – transmisibile în principal pe cale orală – este mai puţin importantă, întrucît acestea se cronicizează foarte rar. Se realizează prin măsuri de dezinfecţie locală în focar, izolarea bolnavilor în perioada icterică, igienă personală etc.

Combaterea condiţiilor favorizante ale infecţiilor cu virusurile B,C şi D – transmisibile în principal pe cale parenterală – se realizează prin:

– determinarea riguroasă, prin mai multe metode a markerilor – antigeni şi anticorpi – ai acestor virusuri în sîngele prelevat, conservat şi destinat transfuziilor, al plasmei, al altor produse sangvine;
– administrarea judicioasă a sîngelui numai în cazuri de absolută necesitate;
– respectarea regulilor de asepsie şi antisepsie în tratamentele parenterale (truse, ace şi seringi de unică folosinţă şi numai pentru un singur pacient);
– dezinfecţie în focar;
– izolarea bolnavilor acuţi;
– depistarea purtătorilor aparent sănătoşi de virus B şi controlul lor periodic;
– screening repetat pentru depistarea purtătorilor de virus B la personalul cu risc ridicat;
– evitarea corticoterapiei în faza replicativă a infecţiilor acute sau cronice cu virus B;
– dispensarizarea activă obligatorie timp de un an a bolnavilor HAVB sau HAVC;
– supravegherea atentă a formelor severe colestatice, anicterice şi recidivante de HAVB.

Vaccinarea şi/sau seroprevenţia se realizează diferit în funcţie de tipul de virus hepatitic:

Astfel, pentru *virusul A* se folosesc:

1. Vaccinuri recombinate – greu de obţinut şi cu eficacitate discutabilă;
2. Vaccinuri vii atenuate – ineficace;
3. Vaccinuri inactive tip HAVRIX (HM 175) – sigure, cu mare stabilitate şi activitate (circa 12 ani).

Se folosesc două scheme:

a) *Schema standard* – imunizarea de *bază* s.c., cu o a doua injecţie la 2 săptămîni – o lună –,
– injecţia de *susţinere* – s.c. la 6–12 luni;
b) *Schema rapidă* – a doua injecţie urmînd la 14 zile după prima.

Imunizarea pasivă se face cu *imunoglobuline umane*, care, după prescripţiile OMS, trebuie să conţină minimum 100 U.I./ml de anticorpi anti-HVA. Se administrează i.m. 0,02 – 0,06 ml/kg corp greutate la începutul perioadei de incubaţie sau anterior expunerii.

Pentru *virusul B* se folosesc:

1. Vaccinuri pornind de la particulele de 20 nm de AgHBs fără ADN virusal, după purificare şi inactivare – cu multiple inconveniente;

2. Vaccinuri preparate pe bază de polipeptide izolate;

3. Vaccinuri preparate din linii producătoare de antigen din celule ale epiteliomului hepato-celular primitiv transformate prin tehnica recombinării cu ADN prin transfecţie;

4. Vaccinuri obţinute prin tehnici de recombinare a ADN-ului virusal – care au dus la cele mai bune rezultate – mai ales derivaţii regiunii pre S a genomului virusal – sînt eficace, inocularea fără efecte secundare importante;

5. Vaccinuri recombinate pornind de la virusul hibrid al vaccinei – nu sînt complet acceptate, deşi ieftine şi uşor de administrat;

6. Vaccinuri uzînd de particule hibride şi pornind de la AgHBs;

7. Vaccinuri anticorpi antiidiotip;

8. Vaccinuri sintetizate chimic (pur sintetice) – derivate ale regiunii pre S a AgHBs.

Practic – în momentul de faţă se folosesc *două vaccinuri sintetice de tip recombinat* – derivate din regiunea S a genomului VHB (subtipul adw) şi anume:

a) HEPTAVAX 0,5µg (0,5 ml) i.m.

b) ENGERIX B 10µg (1ml) i.m.

Profilaxia în preexpunere se realizează la noul născut imediat după naştere, iar a doua injecţie se face la 1–6 luni mai tîrziu. La adult – în preexpunere se fac 3 doze de 1 ml (3µg) HEPTAVAX sau 2 ml (20µg) ENGERIX Bi.m. (în muşchiul deltoid) la 0–1–6 luni.

În post expunere – prima doză de vaccin (HEPTAVAX 10µg sau ENGERIX B 20µg) se face în primele 7 zile de la expunere, iar celelalte 2 doze se fac la fel.

Imunizarea pasivă prin imunoglobuline (0,05 ml/kg corp greutate) se face cît mai precoce posibil, la maximum 48 de ore de la expunere şi niciodată după 7 zile. Sînt de preferat două injecţii la 30 zile interval.

Indicaţiile principale ale vaccinării pentru virusul B sînt grupele majore de risc:

1. medici, personal medical care manevrează, prelevă, conservă sînge, plasmă, imunoglobuline etc., precum şi stomatologi; personalul care îngrijeşte bolnavi cu virus B, handicapaţi mental, din unităţi de hemodializă acută şi cronică, ATI;

2. membrii de familie ai seropozitivilor cu HAVB, purtători sau cu HC cu virus B, în care caz e necesară o schemă rapidă;

3. hemodializaţi cronic;

4. hemofilici;

5. transplantaţi;

6. leucemici;

7. heterosexuali cu standard igieno-sanitar precar, drogaţi, bisexuali, prostituate, homosexuali.

8. copii născuţi din mame purtătoare de AgHBs, bolnave recente de HAVB sau cronice (HCVB).

Pentru *agentul Delta* profilaxia înseamnă de fapt o corectă profilaxie a virusului B, prezenţa acestuia fiind obligatorie pentru virusul Delta, fie că e vorba de coinfecţie sau suprainfecţie. Pentru purtătorii de virus B există pericolul infecţiei cu agenţi delta, dar nici un mijloc sigur şi eficace de evitare.

Profilaxia pentru *infecția cu virus C* se rezumă deocamdată la o *atentă supraveghere a sîngelui transfuzat* prin două metode:

a) politica transfuziilor

– reducerea transfuziilor la strictul necesar,

– autotransfuzie,

– screening al donatorilor de sînge pentru markerii așa-ziși de tip „surogat" ai Virusului H. non A – non B (ex.: GGTP, guanază etc.).

– screening al donatorilor pentru anti-VHC;

b) inactivarea virusului C în derivatele de sînge

– încălzire la 60°;

– încălzire prin abur;

– pasteurizare;

– tratare prin beta-propionlactonă și iradiere cu ultraviolete;

– Psoralen;

– solvenți organici / detergenți.

(reprodus după A. Alberti și G. Realdi – în Oxford Textbook of Clinical Hepatology-Oxford Med. Publ. 1991; vol. I: 609).

În fine, profilaxia *pasivă cu imunoglobuline* a dat rezultate variabile. Totuși, în studiul lui Sanchez – Quijano (Lancet 1988; 1: 1245) administrarea de imunoglobuline i.m. anterior și la o săptămînă după transfuzia de sînge a dus la reducerea hepatitei posttransfuzionale cu virus C de la 11,2% la 3%, iar bolnavii tratați au făcut o hepatită benignă fără sechele.

TRATAMENTUL CURATIV

Un tratament corect se face strict individualizat, în funcție de forma clinică, evolutivă și morfologică a HC, de etiologia incriminată (factorul sau factorii etiologici) și de mecanismul patogenetic.

Obiectivele principale ale terapiei vizează:

1. Suprimarea factorilor etiologici,
2. Combaterea modificărilor imunologice și/sau inflamatorii,
3. Combaterea modificărilor lezionale hepatice,
4. Punerea în repaus parțial a ficatului,
5. Stimularea regenerării hepatice.

I. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Are în vedere un număr de măsuri speciale care pot reduce, dar nu întotdeauna pot suprima modificările deja produse, ca și autoîntreținerea și amplificarea lor.

Aceste măsuri constau din:

1. *Înlăturarea toxicelor industriale medicamentoase* poate avea o influență hotărîtoare asupra evoluției HC.

Amintim aici principalii factori toxici:

a) Industriali: hidrocarburi (benzen, naften), cu derivații halogenați (diclorbenzen, clornaften, DDT, clorură de vinil, cloroform, tetraclorură de carbon etc.) sau azotați (nitrobenzen, nitropropan), fenoli, aldehide (acetaldehidă, paraldehidă), amine și derivați (dimetilnitrosamina), arsen, beriliu, crom, cupru, fosfor, fier, magneziu etc.

b) Vegetali: amanita phailoides etc.;

c) Medicamentoși: anabolizante proteice (metilclortestosteron), antitiroidiene de sinteză (carbimazol, metimazol, propiltiouracil), anticoncepționale, ataraxice – sedative (clorpromazină, fenotiazine, diazepam), antiinflamatorii nesteroidiene (aspirină, paracetamol, fenilbutazonă), anestezice (halotan), antituberculoase (izoniazidă, rifampicină, PAS), anticanceroase (6-mercaptopurină, metotrexat, azaserină), antibiotice (tetracicline, eritromicină), unele sulfamide sau chimioterapice (nitrofurantoin), hipotensoare (alfa-metildopa, hidralazină, verapamil, captopril etc.), laxative (oxifenisatină), vasodilatatoare (nifedipin, perhexilin), antimicotice (amfotericină B, griseofulvină), antidiabetice, antagoniști ai receptorilor H_2 (cimetidină etc.).

Prin suprimarea acestor factori se produce o ameliorare rapidă clinică, biofuncțională, dar și morfologică.

2. *Sevrajul alcoolic* dă rezultate atunci cînd este absolut, iar leziunile nu sînt foarte grave.

3. *Corectarea factorilor metabolici, nutriționali sau carențiali* este importantă, dar parțial realizabilă. Practic aceste măsuri nu rezolvă modificările și leziunile hepatice. De ex.: corectarea diabetului zaharat prin dietă hipoglucidică adecvată, sulfamide hipoglicemiante sau insulină nu rezolvă leziunile hepatice. Ba mai mult, uneori o terapie excesivă cu sulfamide hipoglicemiante poate duce la augmentarea lor. La fel se poate întîmpla în B. Basedow, unde toate hipotiroidienele folosite și o parte din sedative au reputația de a fi hepatotoxice.

Totuși anumiți *factori metabolici genetici* cum ar fi *tezaurismozele prin fier sau cupru*, sînt parțial corectabili. Astfel în *hemocromatoză* se face *flebotomie* și – numai cînd aceasta este contraindicată (insuficiență hepato-celulară, anemie, asociere cu tumori etc.) se trece la *terapia cu chelatori* – desferioxamina s.c. și hidroxipiridone per os. Venesecția se practică după un protocol în două faze: a) faza de atac 400–500 ml de sînge prelevat /săptămînă – cam un an, dar în funcție de parametrii serici ai fierului, care ajung la valori adecvate (50 micro moli/l pentru sideremie, 50 micrograme/l pentru feritină) – și b) faza de întreținere – o venesecție la 1–3 luni.

În *boala Wilson* agenții chelatori au dus la rezultate remarcabile, afecțiunea devenind curabilă. Se folosesc trei tipuri și anume: D-penicilamina, trientina și sărurile de zinc, ultimele în fază încă experimentală.

D-penicilamina se administrează în doză de 1 g/zi – în prize administrate cu 30 minute înainte de mesele principale și înainte de culcare, iar doza poate fi crescută la 2–4 g/zi în cazurile severe – pentru o perioadă de atac de cîteva săptămîni. Este necesară asocierea vitaminei B_6 – 25 mg/zi, datorită efectului inhibitor al drogului asupra piridoxinei. Tratamentul prelungit – cu doze de întreținere de 750 mg – previne recăderile, mai ales dacă este completat cu o dietă săracă în alimente care conțin cupru (castraveți, cacao, ciocolată, ciuperci, conopidă, mazăre, pătrunjel, ridichi, ficat).

Trientina (trietilentetramina) se administrează în doze de 1–2 g/zi, tot înainte de mîncare.

Desigur, la bolnavii cu o evoluţie fulminantă, numai *transplantul hepatic ortotopic* le poate salva viaţa.

În schimb, în *deficienţa de alfa-1-antitripsină* terapia nu e concludentă. Se încearcă tot trei tipuri de terapii – de stimulare, de înlocuire şi prin transplant hepatic. Terapia de stimulare a producerii de alfa-1-antitripsină prin *danazol* – un androgen slab – şi *tamoxifen* – un antagonist al estrogenilor – produce o biosinteză relativ crescută, dar totuşi neconcludentă atît biochimic, cît şi clinic. Terapia de înlocuire uzează de alfa-1-antitripsină plasmatică umană purificată – administrată săptămînal sau lunar. Rezultatele sînt bune, dar din raţiuni teoretice şi practice nu poate fi aplicată: prin acţiune de tip reactant al fazei acute se agravează leziunile celulare hepatice.

4. TRATAMENTUL ANTICOLESTATIC

Urmăreşte suprimarea colestazei intra sau extrahepatice.

Aici trebuie considerate trei categorii aparte, din care numai prima este o terapie etiologică: a) suprimarea factorilor etiologici ai colestazei; b) tratamentul colestazei propriu-zise; c) tratamentul consecinţelor colestazei.

Suprimarea factorilor etiologici constă din suprimarea medicamentelor colestatice, a alcoolului, a alimentaţiei complet parenterale, precum şi a tuturor celorlalte cauze ale colestazei intrahepatice – în măsura în care este posibilă. Spre exemplu nu sînt şanse terapeutice pentru majoritatea cauzelor care produc aşa zisele „vanishing bileduct syndromes" (=„sindroamele ductelor biliare care dispar") şi anume colangita sclerozantă primară, sarcoidoza, stadiile iniţiale (hepatice) ale cirozei biliare primare, rejetul transplantului hepatic, histiocitoza X.

În schimb, renunţarea completă la medicamente colestatice – droguri şi hormoni – poate ameliora H.Ç., chiar dacă aceste medicamente pot produce „sindroamele ductelor biliare care dispar", cum ar fi fenotiazinele şi imipramina.

Reamintim principalele droguri colestatice: antiinflamatorii nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacină, naproxen), antidepresoare (amitriptilină, imipramină), anticonvulsivante (fenitoină), antitiroidiene (carbimazol, metimazol, propiltiouracil), antagoniştii receptorilor H_2 (cimetidină), antimitotice (6-mercaptopurină, azatioprină, clorambucil, busulfan, citozin-arabinozid), antigutoase (alopurinol), anticoagulante (warfarin), antimicrobiene (cloramfenicol, penicilină, eritromicină, oxacilină, sulfametoxazol, bactrim, nitrofurantoină etc.), antimicotice (griseofulvină), tuberculostatice (PAS, izoniazidă, rifampicină), hipoglicemiante (tolbutamid, glibenclamid, tolazamid, clorpropamid), sedative (fenotiazine, flunazepam, haloperidol, clordiazepoxid), steroizi (metiltestosteron, danazol, estrogeni), hipotensoare şi vasodilatatoare (nifedipin, perhexilin, verapamil, captopril, metil-dopa, hidralazină, tiazide, chinidină, ajmalină), hipolipemiante (clofibrat, acid nicotinic) etc.

În fine, terapia antivirusală poate reduce colestaza de etiologie virusală.

Estrogenii produc colestază în sarcină sau în tratamentul anticoncepţional. Dar, pe de altă parte, colestaza de sarcină dispare odată cu delivrarea.

Terapia colestazei propriu-zise nu reuşeşte decît să amelioreze colestaza, fără pretenţii de radicalitate. Se folosesc *barbituricele, corticosteroizii* şi acidul *ursodeoxicolic*.

Fenobarbitalul (2×0,10g) creşte fluxul biliar independent de acizii biliari, deoarece produce inducţie enzimatică (creşte reacţiile de conjugare hepatică) şi/sau o creştere a eliminării biliare a glutationului.

Corticosteroizii acţionează favorabil, printr-un mecanism insuficient clarificat. Se folosesc hidrocortizonul sau prednisonul 10 mg/zi. Sînt contraindicaţi în hepatitele acute şi cronice cu virus B, întrucît cresc rata recăderilor, favorizînd replicarea virusală.

Acidul ursodeoxicolic (UDCA) este un acid biliar foarte hidrofil, fără hepatotoxicitate, care creşte fluxul biliar, probabil inducînd secreţia de bicarbonat. Se administrează 10–15 mg/kg corp/zi (2×1 cp a 250 mg-Ursofalk).

Terapia consecinţelor colestazei este dificilă şi adesea fără rezultate.

Totuşi, *steatoreea* secundară colestazei se corectează printr-o dietă săracă în lipide – sub 40 g/zi.

Pentru *hemeralopie* (sau reducerea acuităţii vizuale) se preconizează *vit. A* 25.000–50.000 U per os pe zi.

Suplimentarea *vitaminei D* nu este necesară decît la pacienţii cu HC cu colestază prelungită şi care nu se expun la soare. În aceste cazuri se administrează vit. D_2 (sau D_3) 100.000 U i.m. lunar sau 40000 U per os zilnic şi – în fine – 25 hidroxi-vit. D 50–100 micrograme/zi. Dar, atunci cînd osteoporoza s-a instalat – ea nu mai răspunde la vit. D. Se va prescrie o dietă hipolipidică, cu 1,5 g calciu pe zi (gluconat sau hidroxiapatit).

Vitamina E nu e necesară la adulţi cu colestază moderată, dar atunci cînd apar semne neurologice sau cînd colestaza este severă – vit. E se va administra i.m. 200 mg bilunar sau în doze mai mari per oral.

Vitamina K 10 mg/zi se va administra cînd coagulopatia este minimă.

Pruritul este greu de tratat. Se folosesc o serie de mijloace – de la fototerapie sau plasmafereză şi pînă la medicamente ca rifampicina (10 mg/kg corp/zi), fenobarbitalul, hidroxietilrutozizii, naloxona, terfenadina, colchicina (1–2 mg/zi), dar mai ales *colestiramina* (4–16 g pe zi, cu 30 minute înainte de mesele principale).

Colestiramina (Questran, Cuémid) este o rezină schimbătoare de ioni, care ar „lega" acizii biliari.

În ceea ce priveşte *colestaza extrahepatică*, vor trebui suprimaţi factorii mecanici (calculi, corpi străini, bride, compresiuni etc.) şi inflamatori.

Pentru că litiaza biliară stă pe primul loc se va proceda astfel:

1. *Regim dietetic* cu reducerea sau suprimarea alimentelor bogate în colesterol (nuci, alune, migdale, cafea, cacao, ciocolată, creier, ficat, gălbenuş de ou, carne de porc, mezeluri, slănină, untură, rîntaşuri, maioneze), cu evitarea meselor unice şi abundente şi repartizarea alimentelor pe 3–5 mese, mici şi repetate, cu orar cît mai riguros, bine spaţiat în timp şi – în fine – cu utilizarea în cantităţi mari a fibrelor dietetice vegetale, eventual 15–20 g tărîţe de grîu (deoarece ele absorb apa şi reţin acizii biliari şi astfel scad timpul de contact cu flora microbiană, deci implicit şi degradarea acizilor biliari).

2. *Drenaj biliar mecanic* – cu slabă eficacitate.

3. *Drenaj biliar farmacodinamic* prin creşterea colerezei (coleretice şi colecistochinetice) – de mică eficiență.

4. *Terapie antiinflamatorie şi antiinfecțioasă* prin antibiotice sau chimioterapice cu eliminare predominant biliară şi cu eficacitate deosebită in vivo, adică *ureidopenicilinele* (mezlocilin, azlocilin, piperacilin) şi *cefalosporinele*, spre deosebire de altele, care chiar dacă se elimină prin bilă nu sînt eficace (tetracicline, ampicilină); în fine – aminoglicozidele nici nu se elimină selectiv prin bilă, nu sînt eficace pe germenii gram negativi, dar sînt şi nefrotoxice.

5. *Litoliză medicamentoasă* în caz de calculi solubili cu:

a) *acizi biliari administrați oral* – *acidul chenodezoxicolic* (CDCA) 15–20 mg/kg corp greutate/zi – care inhibă HMG – CoA reductaza şi scade astfel sinteza de colesterol, precum şi acidul ursodezoxicolic (UDCA), singur sau în combinație cu alte substanțe administrate oral, spre exemplu – *monoterpenele* (tip Rowachol) sau alți *blocanți de HMG – Co A reductază* (tip simvastatină, pravastatină, lovastatină);

b) *litotripsie prin şoc extracorporal tip ESWA* („extracorporeal shock – wave lithotripsy"), prin fragmentare la aparat Domier, metodă folosită mai rar singură şi – de obicei – în combinație cu acizi biliari (UDCA+CDCA) sau cu solvenți de contact – fie solvenți de colesterol (tip MTBE – metil-tert-butil eter) sau de chelatori pentru materialul necolesterolic – (tip EDTA) sau mucolitice (tip N-acetilcisteină).

c) *introducere directă intravezicular de substanțe solvante ale colesterolului* (tip MTBE – metil-tert-butil eter) sau similare, cu sau fără adjuvante pentru materialul necolesterolic (tip EDTA sau N-acetilcisteină) prin instilare pe cateter introdus percutanat transhepatic sau pe cale endoscopică retrogradă.

6. *Colecistectomie operatorie sau laparoscopică* – în calculi de orice tip.

7. *Colecistolitotomie percutanată* sub control radiologic şi laparoscopic cu 3 variante:

– păstrarea veziculei;
– ablarea chimică intraluminală a veziculei („colecistectomie chimică");
– ablarea prin laparoscopie.

8. *Cateterizarea percutanată transhepatică a colecistului* cu folosirea mecanică a litotriptorului pentru pulverizare.

5. TRATAMENTUL ANTIVIRUSAL

a) *În HCA cu virus B* se folosesc trei tipuri de substanțe şi anume – antivirale, imunomodulatoare şi antivirale şi imunomodulatoare (în acelaşi timp).

Din *categoria antiviralelor* fac parte: vidarabina sau adeninarabinozida (ARA-A), derivatul său ARA-AMP (monofosfat), aciclovirul, ribavirina, foscarnet (acid fosfoformic), suramin, zidovudina (AZT), Phyllantus amarus. Aproape toate sînt toxice, dau reacții secundare sau sînt lipsite de eficacitate. Zidovudina şi Phyllantus amarus par să fie totuşi utile, dar nu s-au acumulat încă suficiente date.

Din *categoria imunomodulantelor* fac parte levamisolul (Dekaris) și timostimulina (timozina), care nu sînt încă bine cunoscute, datele actuale fiind încă insuficiente. În fine, factorul de transfer sau vaccinarea BCG par lipsite de eficacitate.

Din *categoria antiviralelor cu acțiune concomitentă imunomodulatoare* fac parte interleukina 2 (IL-2), TNF („Tumour necrosis factor") și alfa-interferonii.

IL-2 prezintă un interes deosebit, deoarece are un potențial activ interesant. Se știe de exemplu că interferonul limfoblastoid produce o creștere a sintezei interleukinelor 1 și 2, dar și a TNF etc. Rămîne ca studiile viitoare să stabilească viitorul terapeutic al IL-2.

TNF, fie alfa (sau „cachectin"), fie beta (limfotoxin) s-au dovedit ineficace și toxice.

Interferonii (IFN) sînt de trei tipuri – alfa, beta (fibroblastic) și gama (din limfocitele T), dar numai alfa-interferonii sînt utili pentru că inhibă replicarea virusală și modulează răspunsul de anticorpi.

Alfa-interferonii sînt produși de către monocite și celulele B ca răspuns la infecția virusală – în mod normal.

IFN se leagă specific de receptorii membranei proteice –aflați într-o mare varietate de celule. După legarea specifică, IFN pătrund rapid în celule și sînt degradați. IFN legați specific de receptori declanșează o serie de modificări intracelulare și anume cresc antigenele HLA clasa I și II, beta-2-microglobulina și receptorii F_c pe suprafața celulară. Se induc o cascadă de citokine, factorii B și C_2 ai complementului și o serie de proteine nucleare, care vor scădea diviziunea celulară. De asemeni crește activitatea macrofagelor, a celulelor NK și limfocitelor T citotoxice. Acționează – se pare – direct pe hipotalamus, inducînd febră.

Acțiunea antivirală a IFN constă din inhibiția penetrării virusului în celulă și reducerea sintezei de ARN virusal și de proteine. Activitatea antivirusală este legată – cel puțin în parte – de inducția proteinkinazei celulare. Crește și ribonucleaza L, care – deși nespecifică – clivează ARN virusal. Această enzimă e activată de 2'5' oligoadenilatsintetaza, care la rîndul ei e indusă de IFN la nivelul transcripțional. (Baglioni C. et al; Opeiz et al; Peters; Williams B.R.G. and Fish E.N.).

Se folosesc două tipuri recombinate de alfa IFN și anume *alfa 2a (Roferon A)* și *alfa 2b (Intron A)* și – mai rar – un al treilea IFN de tip limfoblastoid – Wellferon alfa 1n.

Doza se calculează pe suprafața corporală, dar e foarte diferită, între 3–25 mega U/m^2 (1 mega U=10^6). Se administrează s.c. 5 milioane (sau mega U/zi, sau 10 milioane (mega U) de trei ori pe săptămînă timp de 4–6 luni. Acestea se consideră cele mai bune scheme.

Se urmăresc scăderea transaminazelor (mai ales ALT) și seroconversia, respectiv dispariția AgHBe și ADN-polimerazei, detectabilă ca atare în faza de intensă replicare virusală sau numai prin PCR („polymerase chain reaction") în faza de replicare slabă și – în fine – dispariția antigenului HBs din ser (mai puțin importantă). Se obțin rezultate favorabile în 25–50% din cazuri. La circa 50% din bolnavi, replicarea virusală dispare (Perillo R.P. et al.). Aproximativ la 10% din bolnavii astfel tratați, după dispariția AgHBe, cam la 6 luni se produce și dispariția AgHBs (idem).

Se consideră criterii predictive favorabile tratamentului cu IFN următoarele: ADN-VHB mai mic de 200 pg/ml; ALT mai mare de 100 UI/1; sex feminin, vîrstă adultă (infecție contractată la o vîrstă adultă), durata scurtă a infecției acute, origine neasiatică, heterosexualitate, absența coinfecției cu virus HIV, cu virus Delta (Perillo R.P.).

Se recomandă (Perillo R.P. et al.) înainte de terapia cu IFN o cură scurtă şi rapidă de Prednison de tipul „pulse therapy" – şi anume 60 mg/zi – 2 săptămîni, 40 mg/zi – 2 săptămîni şi 20 mg/zi încă 2 săptămîni, urmînd ca IFN să se aplice după o pauză de încă 2 săptămîni. Dar, nu există o justificare deplină pentru acest pretratament cu glucocorticoizi, care trebuie considerat ca potenţial periculos, mai ales că la cel puţin 20% din bolnavi pot apărea reacţii de tip hipercorticism (Hoofnagle J.H. et al.).

În fine, IFN se va aplica cu mare prudenţă la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată, în stadiile B şi C, după clasificarea Child-Pugh.

IFN poate produce *efecte secundare* – precoce la 4–6 ore sau mai tîrziu – la 12 ore. Ele se manifestă clinic prin astenie, senzaţie de slăbiciune generală, fatigabilitate, nevoie crescută de somn, iritabilitate, cefalee, mialgii, febră, frisoane, inapetenţă, căderea părului. Printr-o acţiune directă pe măduva roşie, IFN produce leucopenie importantă, favorizînd infecţiile consecutive intercurente sau nosocomiale respiratorii şi reno-urinare. În fine, IFN poate înrăutăţi o insuficienţă hepatică sau în mod excepţional poate contribui la dezvoltarea unor autoanticorpi (de ex.: antitiroidieni cu producerea unei tiroidite Hashimoto), poate contribui la producerea unei insuficienţe renale acute şi a unei miocardite acute. Majoritatea acestor efecte se remit rapid după sistarea tratamentului cu IFN.

Bolnavii sub tratament cu IFN necesită o monitorizare atentă, la început la 1–4 săptămîni. Se vor urmări hemograma, testele biochimice hepatice, markerii replicării virusale, creatinina, ureea serică, TSH. După terminarea tratamentului se vor urmări transaminazele şi markerii virusali, la început lunar şi apoi la 3–6 luni.

O problemă deosebită o reprezintă un grup relativ mic de pacienţi care nu răspund la IFN. La aceştia, repetarea curei de IFN rareori va avea mai mult succes. Nici „pulse therapy" cu Prednison nu e de încercat, sau alte terapii antivirusale. Este preferabilă monitorizarea acestor bolnavi şi repetarea curei de IFN în cazul cînd activitatea HCA este într-o vădită creştere.

b) *În HCA cu virus C* (non A – non B) se folosesc tot *alfa-interferonii (alfa-2a şi 2b) şi beta-interferonii*, cu o eficacitate asemănătoare.

Schema de injectare s.c. a IFN este asemănătoare, dar cu doze mai mici 0,5–1mU de 3 ori pe săptămînă, pînă la 10 sau mai multe milioane de unităţi, de obicei timp de 3 luni, dar completate cu încă 3 luni pentru consolidare.

În cca. 30–75% din cazuri terapia cu IFN duce la normalizarea ALT (sau aproape de normal), efectul depinzînd de doză. El apare cam la 1–3 luni distanţă. Se obţine o seroconversie – în sensul scăderii pînă la dispariţie a ARN-VHC (mai ales prin PCR) şi eventual o dispariţie a VHC din ser. De asemeni, se obţine o ameliorare evidentă a leziunilor inflamatorii şi necrotice constatate prin PBH.

În general se preferă continuarea tratamentului cu 1 mU/zi de 3 ori pe săptămînă, timp de încă 6 luni sau chiar un an.

Dacă ARN-VHC rămîne pozitiv se va creşte doza – 5 mU/zi de 3 ori pe săptămînă încă 3 luni, după care se renunţă dacă nu se obţin rezultate. Cel puţin 1/2 din bolnavi pot să recadă şi să prezinte o creştere a transaminazelor în primele 6 luni după terminarea tratamentului. În aceste cazuri se reia IFN de obicei cu succes.

Desigur cel mai bine răspund bolnavii cu HCP (cu leziuni strict portale).

În concluzie, se recomandă IFN, în special Intron A 3 mU/zi de 3 ori pe săptămînă – timp de 6 luni, cu monitorizare asemănătoare ca în HCA cu virus B, cu

aceleași precauții, dar și cu unele deosebiri: durată mai lungă 12–24 luni, eventual reducerea dozei la jumătate la o lună (în caz de rezultate favorabile) și reluarea tratamentului în caz de recădere după stoparea tratamentului.

c) *În HCA cu virus Delta* (agent Delta) s-au folosit fără vreun succes deosebit Foscarnet, Levamisol, Prednison, și Azatioprină.

Singurul care a dat oarecari rezultate în tratamentul HCA cu virus Delta a fost *Interferonul alfa* – 5 mU/zi de 3 ori pe săptămînă timp de 12–16 săptămîni. S-au încercat și alte scheme mai largi (9 mU i.m. de 3 ori pe săptămînă – 1an) sau mai restrînse (3 mU/zi de 3 ori pe săptămînă – 8 luni).

Se urmăresc scăderea transaminazelor – în special ALT – și seroconversia – negativarea ARN-VHD. Numai în 25% din cazuri par să se producă ameliorări histologice.

În general, tratamentul dă oarecari rezultate, mai puțin în forma acută fulminantă a HCA cu virus B și Delta, pentru că infecția cu virus Delta survine în două modalități legate de infecția cu virus B și anume: coinfecția (infecția simultană cu cele două virusuri) și suprainfecția (pe fondul unei infecții cronice cu virus B).

În concluzie, trebuie admis faptul că IFN are un rol limitat în tratamentul HCA cu agent Delta.

II. COMBATEREA MODIFICĂRILOR IMUNOLOGICE ȘI/SAU INFLAMATORII

În aproape toate formele etiologice de HCA există modificări imunologice (imune și autoimune) și desigur și inflamatorii.

De aceea, acesta este un tratament patogenic, de foarte multe ori eficace, mai ales, în formele autoimune de HCA.

El vizează combaterea reacțiilor inflamatorii, fibrogenetice și imunologice.

Medicația antiinflamatoare și imunodepresoare este demult introdusă în terapia HCA. Eficacitatea acestei terapii a fost dovedită prin argumente imunologice și de ordin practic, mai ales în HCA autoimună. Nu vom insista asupra argumentelor imunologice. În schimb, trebuie să subliniem că eficacitatea corticoterapiei și a azatioprinei a fost demonstrată prin numeroase studii prospective. (Acest lucru a fost inițiat de EASL în 1969 la Copenhaga). Ulterior entuziasmul a mai scăzut deoarece:

a) au apărut numeroase cazuri care nu răspundeau la terapie, incriminîndu-se problema receptorilor celulelor hepatice pentru glucocorticoizi;

b) s-au constatat numeroase efecte negative – legate de creșterea replicării virusale, precum și efecte adverse.

Și astfel s-a ajuns la o limitare a corticoterapiei strict la bolnavii cu HCA – fără componentă virusală demonstrată, precum și la formele imune și autoimune, cu leziuni severe periportale, cu necroze multilobulare, bridging necrosis și eventual elemente de ciroză activă.

Acţiunea prednisonului este complexă şi anume:

a) blocada umorală a răspunsului mediator al inflamaţiei active în ţesuturi;

b) inhibiţia sintezei locale de prostaglandine;

c) inhibiţia migrării neutrofilelor;

d) intensificarea fagocitozei antigenilor;

e) stabilizarea membranelor celulare.

Doza de atac pentru prednison este de 40–60 mg/zi – timp de 2–4 săptămîni, iar doza de întreţinere 10–20 mg/zi – timp de cel puţin un an. Uneori e necesar un tratament prelungit peste 2 ani pentru a se ajunge la remisiuni adevărate, consolidate clinic, biofuncţional şi morfologic.

În 50–80% din cazuri – mai ales de HCA autoimună se produc recăderi la 6 luni după încetarea tratamentului glucocorticoid. Totuşi remisiunea se poate menţine în cazul că se continuă cu azatioprină, după sistarea prednisonului.

La un an după începutul unei corticoterapii se preconizează obţinerea de rezultate maxime, care nu pot fi numai clinice, ci – mai ales – biochimice şi morfologice (PBH iterative). O prematură întrerupere a corticoterapiei înainte de ameliorarea histologică poate contribui la producerea recăderii şi astfel la creşterea riscului transformării cirogene.

Dar, aşa cum menţionam deja, o parte din bolnavi nu răspund la corticoterapie (15–20%), mai ales cînd se asociază deja şi leziunile de tip ciroză hepatică sau cînd se produce intrahepatic un colaps multilobular. În aceste cazuri trebuie luat în considerare – ca singură soluţie – *transplantul hepatic ortotopic*.

Desigur pot surveni numeroase incidente şi accidente: ulcer gastro-duodenal, gastrite erozive hemoragice, diabet steroid, sindrom Cushing, osteoporoză, miozite, obezitate, hemoragii digestive superioare, reactivarea unor infecţii tuberculoase sau cu germeni piogeni (cu localizări pulmonare, renale etc.). În aceste condiţii se impune reducerea dozei, administrarea în sistem „alternativ" (2 sau 3 prize pe săptămînă) sau stoparea tratamentului.

În caz că nu se obţine nici un răspuns după 3 luni sau cursul bolii este negativ (agravare evidentă) – tratamentul trebuie întrerupt şi se impune reconsiderarea diagnosticului.

Dacă răspunsul este lent se reduce doza de prednison.

Dacă se produce o remisiune incompletă se întrerupe corticoterapia şi se continuă cu azatioprină.

Efectele secundare şi accidentele corticoterapiei pot fi evidenţiate nu numai prin reducerea sau sistarea terapiei, ci şi prin asocierea cu imunodepresoare de tip Imuran.

Astăzi nu se mai foloseşte decît *azatioprina* (Imuran), în doze de atac de 1,5–2 mg/kg corp greutate corporală/zi – 3–4 săptămîni şi în doze de întreţinere de 25–50 mg/zi – timp îndelungat de la 6 luni–1–(2) ani. Azatioprina poate consolida remisiunea indusă de corticoterapie.

Dar terapia imunodepresoare presupune o monitorizare atentă, efectuată pe criterii clinice, hematologice şi bacteriologice. Modificările hematologice survin rapid, chiar dacă sînt tranzitorii. Cel mai adesea ele se rezumă la leucopenie şi trombopenie şi mult mai rar pot ajunge la anemie, pancitopenie şi aplazie medulară. Acestea impun întreruperea imediată a azatioprinei şi doze mari de prednison. Acci-

dentele infecţioase sînt relativ frecvente: infecţii virusale (mai ales zona Zoster, herpes, varicelă) sau bacteriene (reactivarea unei tuberculoze pulmonare, spre exemplu).

Adesea terapia bimedicamentoasă – Prednison–Imuran – este mai bine tolerată, conferă mai multă siguranţă şi conduce spre remisiune. Există numeroase scheme, dar niciuna nu pare infailibilă. Totuşi, majoritatea autorilor consideră că o asociere avantajoasă este Prednison 15–10 mg – Imuran 50 mg, în sistem alternativ.

Splenectomia este indicată în formele de HCA cu hipersplenism exagerat, în care terapia imunodepresoare nu a dat rezultate.

III. MEDICAŢIA ANTISCLEROZANTĂ

Medicaţia antisclerozantă încearcă să îndepărteze colagenul depozitat sau să inhibe sinteza şi depunerea lui în ficat.

Analogii de prolină – şi îndeosebi colchicina – se folosesc cu oarecari rezultate. *Colchicina* se administrează 1 mg/zi – 5 zile pe săptămînă – timp de 2 ani. Rezultatele par încurajatoare.

D-penicilamina este considerată azi ca utilă numai în HCA cu depozite de cupru prin deficit de ceruloplasmină.

Ceilalţi analogi ai prolinei (latirogenii, tritoqualona etc.) sînt şi mai rar utilizaţi.

IV. MEDICAŢIA STIMULATOARE A REGENERĂRII HEPATICE

Se mai numeşte şi terapia hepatotropă. În această categorie intră mai multe grupe:

a) *vitamine* – din grupul B (B_1, B_6, B_{12}), amida acidului nicotinic, vit. E, administrate ca atare sau sub forma unor preparate combinate;

b) *biostabilizatori membranali* – tip Silimarină (Legalon) şi Trofopar;

c) *anabolizanţi proteici* – tip Decanofort /Decadurabolin 50 mg i.m./bi/săptămînal;

d) *acizi aminaţi esenţiali* – administraţi în bloc (Aminofuşin, Aminosteryl, Aminomel, Salviamin, Trophysan etc.) sau separat – arginină (Sorbitol; Glutamat; Rocmaline –; Eucol), acid aspartic (Aspatofort), ornitină (Ornicetyl), acid malic (Rocmaline) etc.

Marea majoritate a acestor preparate (şi multe altele, foarte diversificate în funcţie de firmele producătoare) nu-şi găsesc locul în terapia H.C. Ele nu depăşesc acţiunea de tip „placebo". Ca atare, ar trebui să se renunţe la ele, poate cu excepţia piridoxinei şi – eventual – a ciancobalaminei.

BIBLIOGRAFIE

1. ALTER M.J., SAMPLINER R.E.: *Hepatitis C: And miles to go before the sleep.* N. Engl. J. Med. 321:1538, 1989.
2. ALTER M.J., HADLER S.C., JUDSON R.H., et al: *Risc factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection* – JAMA 264:2231, 1990.
3. BAGLIONI C., MARONY T.A., WEST D.K.: *2'5'-Oligo (A) polymerase activity and inhibition of viral RNA synthesis in interferon treated HeLa cells.* Biochemistry 18:1765, 1979.
4. BARBU N., STRĂIN R., NOVAC E.: *Antigenul Australia,* Ed. Facla, Timişoara 1977.
5. BARBU N., STRĂIN R., et. al.: *Hepatitele cronice – Diagnostic şi tratament.* Îndreptar metodologic. I.P. Banatul Timişoara 1985.
6. BECHER M.D., SCHEUR P.J., BAPTISTA A. et. al.: *Prognosis of chronic persistent hepatitis.* Lancet 1:53, 1970.
7. BODENHEIMER H.C., LEFKOWITCH J., LINDSAY K. et al.: *Histological and clinical correlation in chronic hepatitis* C. Hepatology 12:844, 1990.
8. BERKOW R., FLETCHER A.J. (eds): *Merk Manual of Diagnosis and Therapy-sixteenth etition-Merck and cc.*; Rathway, N. 1992.
9. BOSCH O., TAPIA L., QUIROGA J.A., CARRENO V.: *An escalating dose regime of recombinant interferon-alpha 2A in the treatment of chronic hepatitic* C.J. Hepatology 17: 146–149, 1993.
10. BULIGESCU L.: *Bolile ficatului, căilor biliare şi pancreasului,* vol. I Ed. Medicală, Bucureşti 1981.
11. CIVEIRA M.P., CASTILLA A., LARREA E. et al: *Tratamiento de la hepatitis cronica B con interferon alfa linfoblastoide: efectos en la imunidad celular.* Gastroenterologia y Hepatologia 15,8: 437–442, 1992.
12. COOK G.C., MULLIGAN S., SHEILA SHERLOCK: *Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis.* O.J. Med. 40:159, 1971.
13. CZAJA A.J., DICKSON E.R.: *Chronic Active Hepatitis:* The Mayo Clinic Experience – New York, Marcel Dreker, 1986.
14. CZAJA A.J.: *Natural history, clinical features and treatment of autoimmune hepatitis.* Semin. Liv. Dis. 4:1, 1984.
15. DAVIS G.L., HOOFNAGLE J.H.: *Interferon in viral hepatitis-role in pathogenesis and treatment.* Hepatology 6:1038, 1986.
16. DAVIS G.L., BALART L.A., SCHIFF E.R. et al: *Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa-2bA multicenter randomized controled trial.* N. Engl. J. Med. 321:1501, 1989.
17. DAVIS G.L., CZAJA A.J., LUDWIG J.: *Development and prognosis of histologic cirrhosis in corticisteroid treated hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis.* Gasteroenterol. 87:1222, 1984.
18. DAVIS G.L., HOOFNAGLE J.H., WAGGONER J.G.: *Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection.* Gastroenterol 86:230, 1984.
19. DEGROAT J., DESMET V.J., BEDEYK P. et al: *A classification of chronic hepatitis.* Lancet 2: 626, 1968.
20. Di BISCEGLIE A.M., NEGRO F.: *Diagnosis of hepatitis delta virus infection.* Hepatology 10: 1014, 1989.
21. Di BISCEGLIE A.M., MARTIN P., KASSIANIDES C. et al: *Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C – a randomized, double blind, placebo controlled trial.* N. Engl. J. Med. 321:1506, 1989.
22. DÖLLE W. (ED.): *Die immunsuppressive Therapie der chronisch-aktiven Hepatitis,* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York-Tokio 1984.
23. DOOLEY J.S., DAVIS G.L., PETERS M. et al: *Pilot study of recombinant humman alpha interferon for chronic type B hepatitis.* Gasteroenterol 90:150, 1986.

24. FARCI P., MONDOS A., LAI M.E. et al: *Treatment of chronic delta hepatitis with high and low doses of interferon alfa 2a – a randomized controlled trial.* Hepatology 12:869, 1990.
25. HEGARTY J.E., NOURI ARIA K.T., PORTMANN B. et al: *Relapse following treatment with drawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis.* Hepatology 3:685, 1983.
26. HOOFNAGLE J.H., DAVIS G.L., HANSON R.G. et al: *A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized double-blind place bo-controlled trial.* Ann. Intern. Med. 104:12, 1986.
27. HOOFNAGLE J.H., DUSHEİKO G.M., SEEFF L.B. et al: *Seroconversion from hepatitis B e antigen to andibody in chronic type B Hepatitis.* Ann Intern Med. 94:744, 1981.
28. HOOFNAGLE J.H., PETERS M., MULLEN K.D. et al: *Randomized controlled trial of recombinant alpha interferon in patients with chronic hepatitis B.* Gastroenterol 95:1318, 1988.
29. KANEKO S., MILLER R.H., DI BISCEGLIE A.M. et al: *Detection of hepatitis B virus DNA in serum by polymerase chain reaction.* Gastroenterol 99:799, 1990.
30. KORENMAN J., BAKER B., WAGGONER J. et al: *Long term remission of chronic hepatitis B after alpha interferon therapy.* Ann Intern. Med. 114:629, 1991.
31. KORETZ R.L., STONE O., GITTNICK G.: *The long term course of non A, non B posttransfusion hepatitis.* Gastroenterol, 79:883, 1980.
32. LAMBIASE L., DAVIS G.L.: *Treatment of chronic hepatitis.* Gastroenterol. Clin. North America 21,3:659–677, 1992.
33. MACKAY I.R., WOOD I.J.: *Autoimmunity in liver disease.* In Popper H. and Schaffner F. (eds). Progress in Liver Diseases, Grune and Stratton, New York 1961.
34. MARCELLIN P., BOYER N., GIOSTRA E. et. al: *Recombinant alpha-interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. A multicenter randomized controlled trial from France.* Hepatology 13:393, 1991.
35. MC FARLANE I.G., SMITH H.M., JOHNSON P.J. et al: *Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: Pathogenetic factor or false positive result?* Lancet 335:754, 1990.
36. MC INTYRE N., BENHAMON J.P., BIRCHER J., RIZZETTO M., RODES J. (eds): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology.* Vol. 1 and 2. Oxford University Press, Oxford-New York-Tokio 1991.
37. MURRAY-LYON I.M., STERN R.B., WILLIAMS R.: *Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis.* Lancet 1:735, 1973.
38. NILIUS R., SCHENTKE U., OTTO L. et al: *Levamisole therapx in chronic hepatitis: Results of a multicentric double blind trial.* Hepatogastroenterol. 30:90, 1983.
39. NAKAMURA H., HAMAJIMA H., RITSUNO H., SONE M., NAKAJIMA O.: *Comparative study between natural IFN alfa and recombinant IFN alfa 2b on the production of anti-IFN production and clinical efficacy* (Poster abstr.) in Immunology and Liver Basel 1992.
40. PERILLO R.P.: *Treatment of chronic hepatitis B with interferon: Experience in western countries.* Seminar Liver Dis 9:240, 1989.
41. PERILLO R.P., SCHIFF E.R., DAVIS G.L. et al: *Randomized, controlled study of interferon alfa 2b alone and after prednisone with drawal for the treatment of chronic hepatitis* B.N. Engl. J. Med. 323:295, 1990.
42. PETERS M.: *Mechanism of action of interferon.* Semin. Liver Dis. 9:235, 1989.
43. POLLARD R.B., SMITH J.L., NEAL A. et al: *Effect of vidarabine on chronic hepatitis B virus infection.* JAMA 239:1648, 1978.
44. RENAULT P.F., HOOFNAGLE J.H.: *Side effects of aplha-interferon.* Semin. Liver Dis. ': 273, 1979.
45. RIZZETTO M., VERME G., GERIN J.L. et al: *Hepatitis delta virus disease.* Progress in Liver Dis. 8:417, 1986.
46. ROSINA F., RIZZETTO M.: *Treatment of chronic type D (delta) hepatitis with alpha interferon.* Semin. Liver. Dis. 9:264, 1989.



47. SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL W.H.J., BAGGENSTOSS A.H. et al: *Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease.* Gastroenterol. 63:820. 1972.

48. STELLON A.J., KEATING K.J., JOHNSON P.J. et al: *Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal.* Hepatology 8:781. 1988.

49. SUMMERSKILL W.H.J., KORMAN M.G., AMMON H.V. et al: *Prednisone for chronic active liver disease: Dose titratian, standard dose, and combination with azathioprine compared.* Gut 16:876. 1975.

50. THIELE D.L.: *Implication of anti-hepatitis C reactivity in „autoimmune" chronic hepatitis.* Gastroenterol. 99:1531. 1990.

51. WRIGHT A., ALBERTI K.G.M., KARREN S., MILLWARD-SADLER G.H. (eds): *Liver and Biliary Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management.* W.B. Saunders, London-Philadelphia-Toronto 1979.

52. WRIGHT E.C., DEEF L.B., BERK P.D. et al: *Treatment of chronic active hepatitis: An analysis of three controlled trials.* Gastroenterol 73:1422. 1977.

ACTUALITĂȚI ÎN PATOLOGIA ESOFAGIANĂ

Prof. dr. STANCIU
Clinica II Medicală Gastroenterologie
Universitatea de Medicină și Farmacie
„Gr. T. Popa" Iași

MANIFESTĂRILE CLINICE ÎN BOLILE ESOFAGULUI

I. DISFAGIA

Disfagia, definită ca dificultatea în înghițirea alimentelor, cu senzația de oprire a bolului alimentar undeva de-a lungul esofagului, reprezintă simptomul major al suferinței esofagiene.

Prezența unei disfagii, indiferent de gradul său, este un semnal de alarmă care nu trebuie niciodată ignorat, medicul avînd datoria de a-i preciza caracterele și de a efectua o serie de explorări pînă se ajunge la stabilirea cauzei.

Clasificare. După sediu, disfagia se poate clasifica în trei forme:

1) *Disfagia orofaringiană (sau de transfer),* caracterizată prin dificultatea trecerii bolului alimentar din cavitatea buco-faringiană în esofagul cervical (neoplasm faringian, afecțiuni neurologice)

2) *Disfagia de transport,* senzație de oprire a alimentelor la nivelul corpului esofagian (cancer esofagian, tumori benigne, stenoză peptică, compresiune extrinsecă etc)

3) *Disfagia esogastrică* reprezintă dificultatea trecerii bolului alimentar la nivelul joncțiunii esogastrice (acalazia cardiei, cancer eso-cardiotuberozitar, stenoze benigne etc.)

Disfagia poate fi de asemenea, clasificată după cum este secundară unei afecțiuni esofagiene de vecinătate sau generale (tabelul 1). Disfagia de transport poate

fi clasificată în „mecanică" (cancer, stenoză benignă, corpi străini, compresiune extrinsecă etc) şi „motorie" (tulburări motorii esofagiene primitive sau secundare).

Tabelul I

Clasificarea şi cauzele disfagiei

I. Disfagia secundară unei afecţiuni esofagiene	acalazia cardiei, spasmul difuz esofagian, tumorile benigne şi maligne, esofagita peptică, stenozele benigne (peptice, postchirurgicale), sindromul Barrett, inell Schatzki, diverticulii esofagieni, corpii străini intraesofagieni
II. Disfagia secundară unei afecţiuni de vecinătate	adenopatii (neoplazice, hemopatii maligne), tumorile mediastinale (benigne şi maligne), cancerul bronho-pulmonar, guşa plonjantă, afecţiunile cardiace (pericardita, insuficienţa cardiacă), anomalii costo-vertebrale
III. Disfagia secundară unei afecţiuni generale	afecţiunile neurologice (scleroza în plăci, accidentele vasculare cerebrale), colagenozele (sclerodermia, lupusul eritematos diseminat), miastenia gravis, diabetul zaharat, anemia sideropenică (sindromul Plummer-Vinson).

Precizarea caracterelor disfagiei

1. *Care este gradul (severitatea) blocajului ce determină disfagia?* Obişnuit este vorba de un blocaj *incomplet*, permiţînd trecerea lichidelor şi alimentelor semi-solide, dar care împiedică un bol alimentar mai mare alcătuit în special din pîine şi carne; pentru facilitarea pasajului esofagian al acestuia, bolnavul ingeră lichide. Mult mai rar blocajul este *complet*, bolul alimentar oprindu-se în totalitate la un anumit nivel pe traiectul esofagului. În sfîrşit, unii bolnavii prezintă doar o disfagie *minimă*, sub forma unei simple dificultăţi pasagere la trecerea bolului alimentar.

2. *Cînd şi cum a debutat disfagia?* Un debut în urmă cu ani de zile, timp în care starea generală se menţine bună, pledează pentru existenţa unei tulburări motorii esofagiene (acalazia cardiei, spasmul difuz esofagian). Din contra, disfagia recent instalată la o persoană după vîrsta de 50 de ani, cu răsunet în scurt timp asupra stării generale, are toate şansele să fie secundară unui neoplasm esofagian. Este important de cunoscut şi circumstanţele de apariţie a disfagiei (stare de depresiune, stress-uri etc).

3. *Disfagia predomină la lichide sau la alimentele solide?* În acalazia cardiei, disfagia apare atît la alimentele solide cît şi la cele lichide, uneori deglutiţia fiind mai dificilă la acestea din urmă („disfagie paradoxală"). Disfagia prezentă numai la alimente solide orientează diagnosticul spre o stenoză esofagiană benignă sau malignă.

4. *Care a fost evoluţia disfagiei?* Disfagia cu evoluţie capricioasă (timp de mai mulţi ani), în pusee, fără caracter progresiv, adeseori legată de traume psihice şi emoţii, este caracterisitică acalaziei cardiei şi spasmului difuz esofagian. Disfagia cu evoluţie progresivă, la început pentru alimentele solide, apoi şi pentru lichide, se întîlneşte la bolnavii cu stenoză esofagiană (care pînă la proba contrarie trebuie considerată malignă!)

5. *Disfagia este izolată sau însoţită de alte simptome?* Se notează orice simptom de acompaniament: durere, regurgitaţii acide, pirozis, tuse, etc. Durerea în timpul deglutiţiei este asociată cu tulburările motorii esofagiene (spasmul difuz

esofagian), esofagită (în special herpetică) şi ulcer esofagian. Tusea sugerează stază esofagiană şi aspiraţie nocturnă şi acalazia cardiei sau refluxul gastroesofagian sever. Anorexia şi pierderea în greutate sînt sugestive pentru neoplasm esofagian. Pirozisul şi regurgitaţiile acide care au precedat disfagia cu mai mulţi ani, pledează pentru o stenoză esofagiană benignă. De asemenea, se vor avea în vedere şi eventualele manevre (Valsalva, deglutiţii repetate, ingerare de lichide etc) care fac să cedeze disfagia şi pe care bolnavul le cunoaşte perfect; asemenea manevre rămîn fără rezultat în stenozele maligne şi benigne avansate, dar pot induce cedarea temporară a disfagiei la bolnavii cu diverticuli esofagieni şi tulburări motorii esofagiene (acalazia cardiei, spasmul difuz esofagian).

6. *Care este sediul disfagiei?* Disfagia înaltă orientează către o leziune (obişnuit stenotică) în 1/3 superioară a esofagului, pe cînd sediul retrosternal inferior indică o afecţiune la nivelul joncţiunii esogastrice (neoplasm, acalazia).

7. *Cît de frecvent apare disfagia?* În stenoza malignă, disfagia este constantă, în contrast cu disfagia intermitentă, cu lungi perioade de remisiune (luni, ani), întîlnită în inelul Schatzki.

Precizarea cauzei disfagiei. Pentru a se ajunge la un diagnostic etiologic corect este nevoie de două explorări esenţiale: examenul radiologic baritat standard şi cel endoscopic. Examenul radiologic baritat al esofagului reprezintă încă metoda cheie de diagnostic.

Avantajul enorm al endoscopiei, pe lîngă vizualizarea directă a leziunii, este posibilitatea prelevării de material pentru examen citologic şi histologic, care aduc argumentele de necontestat ale diagnosticului. Endoscopiei îi revine rolul esenţial în precizarea unei cauze organice a disfagiei (cancer, stenoză benignă etc); explorarea funcţională a esofagului (manometria) devine necesară la bolnavii la care examenul endoscopic şi cel radiologic sînt normale (fig. 1.). Diagnosticul diferenţial clinic între disfagia de cauză mecanică şi cea motorie este redat în tabelul II. Examenul clinic complet este obligatoriu la orice bolnav cu disfagie.

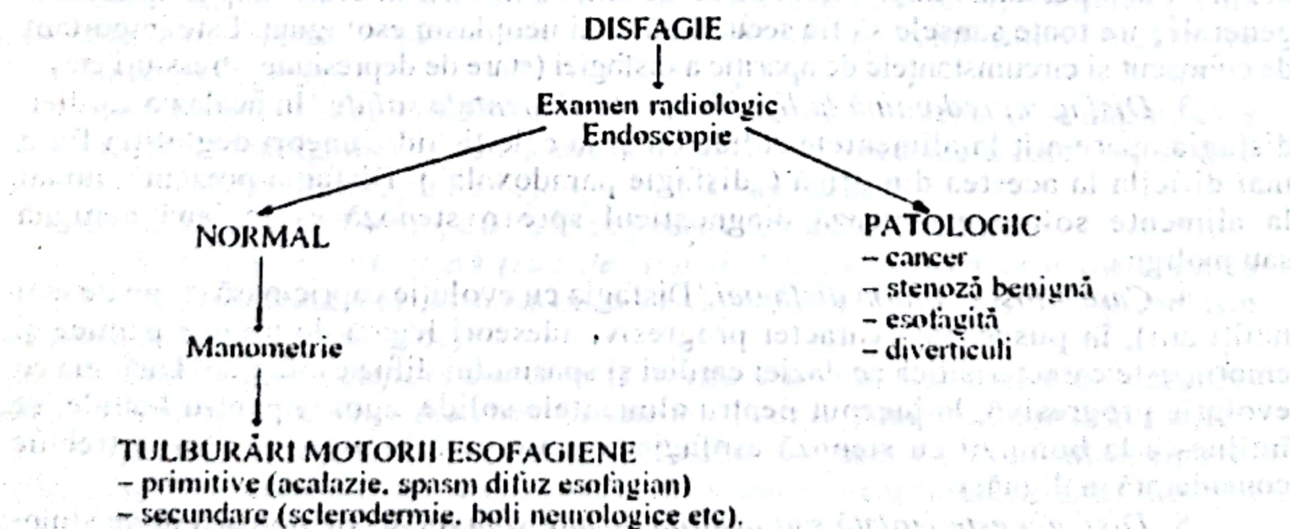


Fig. 1. Disfagia: explorarea radiologică, endoscopică şi funcţională

Tabelul 2

Diagnosticul clinic diferenţial între disfagia „mecanică" şi cea „motorie"

	Disfagie „mecanică" (stenoze, tumori)	Disfagie „motorie" (acalazie, spasm difuz)
Debutul	Insidios, mai recent	Insidios, cu ani în urmă
Tipul alimentaţiei	Solide	Solide şi lichide (uneori disfagie „paradoxală")
Dependenţa de temperatură	Absentă	Mai accentuată la alimentele reci
Evoluţia	Progresivă	Capricioasă, în pusee, fără caracter progresiv

Diagnostic diferenţial. Disfagia trebuie diferenţiată de *globus histericus* care reprezintă senzaţia de nod în gît între mese (deci nu în timpul deglutiţiei, fiind astfel o falsă disfagie) la bolnavi cu tulburări de tip psihonevrotic. Termenul de *„disfagia lusoria"* se referă la cazurile rare în care disfagia este secundară compresiunii esofagului de către o arteră subclaviculară dreaptă retroesofagiană (anomalie embriologică).

DUREREA

Durerea violentă, cu sediu toracic sau retrosternal inferior este întîlnită în ruptura şi perforaţia spontană sau traumatică a esofagului şi în esofagita acută post-caustică. Diverticulii, tumorile benigne şi acalazia cardiei într-un stadiu avansat evoluează de obicei fără dureri.

Odinofagia – durerea în timpul deglutiţiei – apare în esofagita severă (în particular cea herpetică), ulcerul esofagian şi spasmul difuz esofagian.

Termenul de pirozis („heartburn") se referă la senzaţia dureroasă retrosternală cu caracter de arsură, accentuată de ingestia de alcool şi lichide fierbinţi şi a cărei apariţie este favorizată de anumite poziţii (aplecat înainte, culcat la orizontală, decubit lateral stîng); se întîlneşte în refluxul gastroesofagian, hernia hiatală şi esofagita peptică. Pirozis-ul, cel mai frecvent simptom în patologia esofagului, poate fi simţit pe o arie mică, limitată obişnuit retrosternal inferior sau, din contra, pe o arie extinsă din epigastru la gît. Apare obişnuit post-prandial (după mese bogate în grăsimi) la 15–60 minute, fiind consecinţa refluxului conţinutului gastric (acid sau alcalin) în esofag.

Pseudoangina pectorală de origine esofagiană („non-cardiac chest-pain", „angina-like esophageal pain"). Printre afecţiunile cauzatoare de dureri retrosternale şi/sau precordiale, locul şi importanţa acordată originii esofagiene a durerii a cunos-

cut o expansiune deosebită în ultimii ani. Durerea cardiacă de origine ischemică este în cazurile tipice relativ ușor de diferențiat pe baza caracterelor clinice, a factorilor precipitanți și a modificărilor electrocardiografice. Durerea de origine esofagiană poate îmbrăca unele caracteristici absolut similare celei din cardiopatia ischemică; avînd în vedere prognosticul și tratamentul diferit al celor două tipuri de durere (esofagiană și cardiacă), se înțelege că diferențierea lor prezintă o importanță considerabilă. Studii recente arată că tot al cincilea anginos este de fapt un bolnav digestiv cu afecțiune esofagiană. Dintre afecțiunile esofagiene care pot determina dureri pseudoanginoase, cea mai frecventă este esofagita de reflux (responsabilă de 50–70% din durerile retrosternale de natură esofagiană), urmată de tulburările motorii (spasmul difuz esofagian).

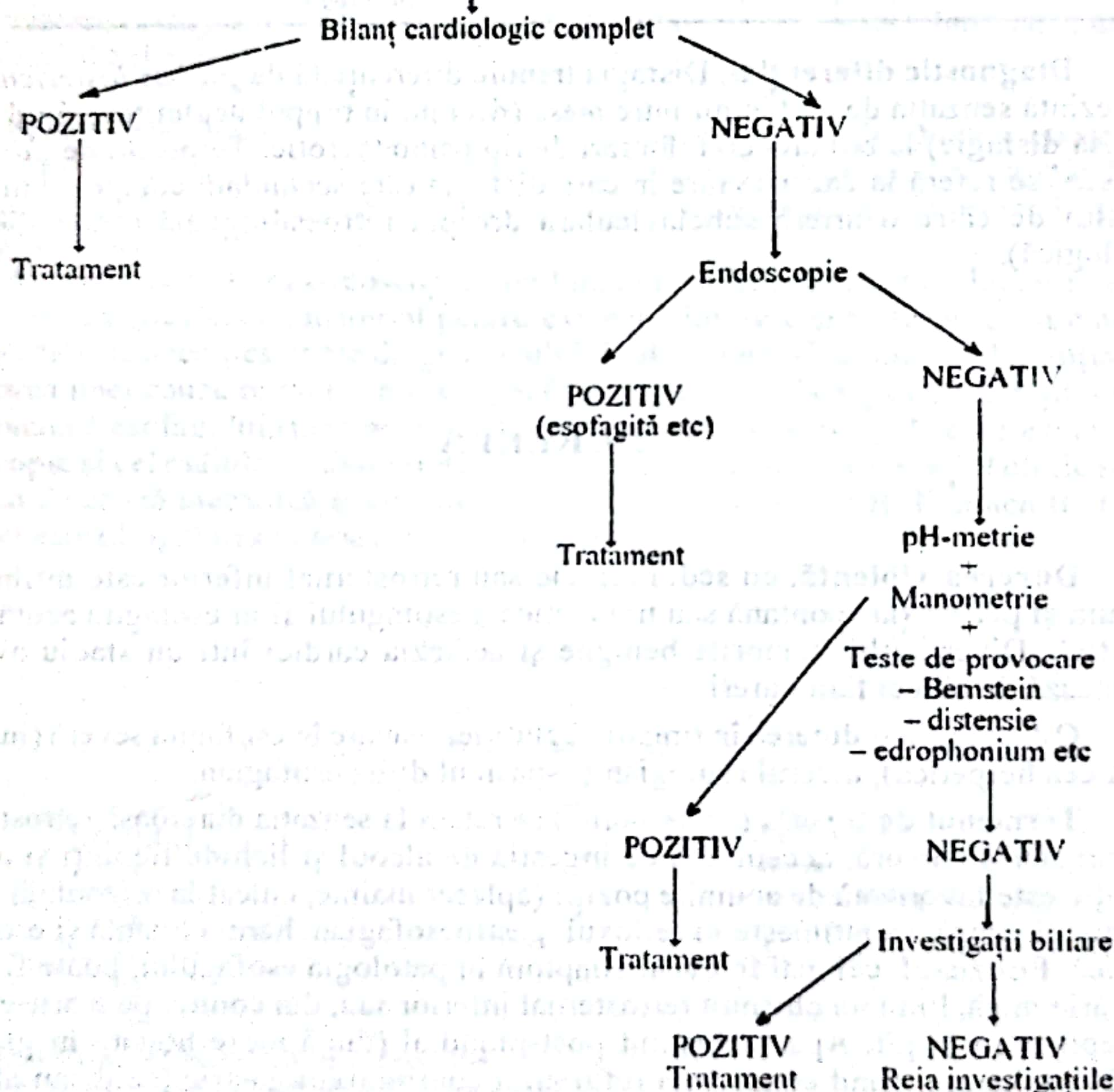


Fig.2. Algoritmul diagnostic privind demonstrarea originii esofagiene a unei dureri precordiale și/sau retrosternale

Pe lîngă caracteristicile comune ale durerii coronariene și esofagiene, există și elemente discriminatorii, pentru originea esofagiană pledînd durata mai lungă, apariția în repaus (mai ales în clinostatism și noctum), asocierea de regurgitații și eructații. Originea esofagiană a durerii poate fi afirmată cu certitudine numai cînd, în timpul înregistrărilor manometrice sau pH-metrice, apare o durere identică cu cea prezentată de bolnav în accesele dureroase anterioare și este însoțită de un episod de reflux sau de tulburări motorii. Pentru precizarea originii esofagiene a durerii retrosternale și/sau precordiale sînt necesare investigații multiple (endoscopie, pH-metrie, testul de perfuzie acidă etc) (fig.2).

REGURGITAȚIA

Regurgitația reprezintă refluxul alimentelor din esofag sau stomac în gură, fără efort și neînsoțite de grețuri, ceea ce o deosebește de vărsătură; se întîlnește în refluxul gastro-esofagian, stenozele esofagiene și, uneori, la persoanele sănătoase. *Ruminația* constă într-o regurgitație devenită obișnuită, mestecarea conținutului regurgitat și înghițirea lui din nou.

TULBURĂRILE MOTORII ESOFAGIENE

Deglutiția constă în transferul bolului alimentar din cavitatea bucală în stomac; este un act exercitat atît de des şi cu atîta uşurință, încît complexitatea mecanismului său apare evidentă numai la instalarea disfagiei. Timpul bucal şi cel faringian (asigură transferul bolului în faringe şi respectiv în esofag) sînt sub controlul nervilor periferici şi voinței. Porțiunea proximală a esofagului este închisă între deglutiții prin sfincterul esofagian superior (SES), prevenindu-se astfel regurgitația conținutului esofagian în faringe şi aspirația aerului în esofag în inspir; în timpul faringian al deglutiției, SES se relaxează, permițînd astfel pasajul bolului în esofag. Funcția corpului esofagian este de a transporta bolul alimentar de la faringe la stomac şi de a curăța esofagul de materialul refluat din stomac; această funcție se realizează prin contracțiile (undele) peristaltice primare (determinate de deglutiție) şi secundare (provocate de distensia locală). La capătul distal al esofagului se află sfincterul esofagian inferior (SEI) care este închis în intervalele dintre deglutiții pentru a împiedica regurgitarea conținutului gastric în esofag. Bolul alimentar pătruns în esofag este deplasat spre joncțiunea esogastrică datorită undelor peristaltice, SEI relaxîndu-se anticipat, permițînd astfel pasajul bolului în stomac fără rezistență. În rezumat, motilitatea normală a esofagului se caracterizează prin contracții peristaltice la nivelul corpului şi prin mecanisme sfincteriene la cele două extremități.

Musculatura esofagului funcționează automat şi în coordonare perfectă cu procesul deglutiției. Tulburările motorii esofagiene se instalează cînd această coordonare este întreruptă fie ca urmare a unei dereglări în mecanismele care controlează contracția musculaturii esofagului, fie datorită unei deficiențe primare a acestei musculaturi, fie absenței relaxării (sau numai insuficienței relaxării) sfincterelor esofagiene (superior şi inferior), fie creşterii exagerate a presiunii sfincterelor esofagiene. Numeroase afecțiuni pot determina tulburări motorii esofagiene, unele cu o expresie clinică minoră (sau chiar absentă) şi prognostic excelent, altele cu simptomatologie zgomotoasă şi cu prognostic mai sever. S-a încercat să se delimiteze anumite entități cum este acalazia cardiei şi spasmul difuz esofagian, dar granița dintre diferitele tulburări motorii esofagiene nu poate fi întotdeauna trasă cu precizie. Mai mult, tulburările motorii apar nu numai în afecțiunile primitive ale esofagului, ci şi în alte boli care afectează doar secundar esofagul în cursul evoluției lor.

Tabelul 3

Clasificarea tulburărilor de motilitate esofagiană

I. Primare	1. Acalazia cardiei
	2. Spasmul difuz esofagian
II. Secundare	1. Colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, dermatomiozită)
	2. Afecţiuni neurologice (scleroză în plăci, accidente vasculare cerebrale, parkinsonism)
	3. Afecţiuni musculare (miastenia gravis)
	4. Infecţii (boala Chagas)
	5. Afecţiuni metabolice (diabet zaharat, alcoolism)
	6. Esofagită peptică
	7. Afecţiuni endocrine (mixedem, hipertiroide)
	8. Diverse (vagotomie, administrarea de probantin)

ACALAZIA CARDIEI

Definiţie. Acalazia (lipsa relaxării) cardiei este caracterizată prin două tulburări esenţiale: insuficienţa de relaxare a sfincterului esofagian inferior (SEI) şi, respectiv, pierderea aptitudinii de transmitere a undei peristaltice primare, care este înlocuită de contracţii incoordonate. Nu există spasm al sfinterului, a cărui presiune bazală poate rămîne uneori normală, astfel că termenul de „cardiospasm", adesea folosit, este greşit şi trebuie abandonat. Alt termen, larg întrebuinţat, este cel de megaesofag idiopatic, dar nici acesta nu este sadisfăcător întrucît, cel puţin în fazele incipiente, esofagul nu este dilatat.

Incidenţa afecţiunii este scăzută, de aproximativ 5–20 cazuri/1.000.000 loc./an în Europa. Acalazia cardiei apare la orice vîrstă, mai frecvent la adultul tînăr (decada a patra), distribuţia fiind egală la ambele sexe (după unele statistici, uşor mai ridicată la femei).

Etiopatogeneză. Cauza acalaziei rămîne încă necunoscută, deşi natura toxică, infecţioasă, imunologică şi congenitală a fost sugerată. Leziunea esenţială în acalazie este degenerescenţa celulelor ganglionare ale plexului Auerbach esofagian sau a nucleilor motori vagali. Această denervare anatomică este confirmată şi prin dovezi farmacologice: 1) apariţia contracţiilor puternice la nivelul corpului esofagian şi a SEI după administrarea de mecolyl este interpretată ca o expresie a hipersensitivităţii secundare denervării (legea Canon); 2) SEI este hipersenzitiv (creşterea presiunii) la administrarea de gastrină, probabil datorită denervării (deşi ar putea fi şi o caracteristică musculară în acalazie). În acalazia din tripanosomiaza sud-americană (boala Chagas), degenerescenţa celulelor ganglionare este produsă de neurotoxina eliberată prin distrugerea *tripanosomei cruzi.*

Morfopatologie. Macroscopic, esofagul toracic este dilatat în mod variabil, uneori alungit şi sinuos, stratul muscular (în special cel circular) este adesea îngroşat, iar mucoasa esofagiană poate prezenta semne de inflamaţie (secundară stazei şi fermentaţiei).

Microscopic, celulele plexului mienteric Auerbach sînt absente sau în număr redus în porțiunea inferioară a esofagului. Există de asemenea leziuni inflamatorii care interesează țesutul interstițial și straturile musculare, precum și reducerea numărului de nervi care inervează celulele musculare netede ale SEI. Au fost, de asemenea, descrise anomalii ale nucleului dorsal motor al vagului (reducerea numărului de celule) și chiar ale trunchiului nervului vag. Microscopia electronică evidențiază detașarea miofilamentelor de la suprafața membranelor și atrofie celulară, dar nu este cunoscut rolul acestor modificări în patogeneza afecțiunii.

Fiziopatologie. Insuficiența relaxării SEI și pierderea capacității musculaturii esofagiene de a transmite undele peristaltice constituie un obstacol în calea înaintării bolului alimentar; consecutiv, esofagul se dilată și nu reușește să evacueze conținutul său în stomac, rezultatul fiind staza esofagiană și inflamația secundară a mucoasei (esofagită, ulcerații).

Tablou clinic. Simptomul de bază este disfagia, care apare atît la alimentele solide, cît și la cele lichide; uneori există o „disfagie paradoxală", deglutiția fiind mai dificilă după lichide decît după alimente solide. Obișnuit, bolnavul relatează că are disfagie de mai mulți ani, cu evoluție capricioasă, în pusee, adeseori legată de emoții, traume psihice, sau cînd mănîncă repede. Unele manevre cum sînt Valsalva și hiperextensia capului ajută trecerea alimentelor în stomac. Aproximativ 1/3 dintre bolnavi prezintă durere intermitentă, localizată retrosternal inferior, uneori foarte intensă și cîteodată nocturnă; de notat că durerea regresează pe măsură ce disfagia progresează (și deci afecțiunea avansează). Regurgitația apare în timpul mesei și în special noaptea, favorizată de poziția culcat; uneori fiind bruscă și violentă, poate duce la aspirația secrețiilor și alimentelor în bronhii, cu complicații secundare (pneumonie, abces etc); într-un stadiu mai avansat, regurgitația apare mai tîrziu, după mese. Uneori poate fi prezent sughițul. Anxietatea, emoțiile și oboseala accentuează simptomele.

Examenul obiectiv este obișnuit normal. În cazurile avansate, se notează scăderea în greutate.

Diagnostic. Simptomele clinice, dintre care disfagia este cel mai important, pot sugera diagnosticul de acalzie, care va fi confirmat prin examen radiologic și manometric (tabelul 4).

Radiologic esofagul toracic este dilatat, cu stază, aton, cu absența undelor peristaltice, îngustarea simetrică, axială, regulată (în vîrf de lumînare, de creion, cioc de pasăre sau în pîlnie) a porțiunii inferioare a esofagului (joncțiunea esogastrică) pe o lungime de 1,5–4 cm și lipsa de relaxare a SEI.

Dilatația corpului esofagului este un semn major (de altfel, de aici rezultă și numele de megaesofag dat afecțiunii) dar este absent sau doar moderat în stadiul inițial al bolii; alungirea și flexuozitatea corpului esofagian, cu cuduri multiple (megadolicoesofag, aspect sigmoidian) este un semn de asemenea important, dar tardiv. Dispariția camerei cu aer a stomacului nu este un semn constant. Studiul radiocinematografic al peristaltismului esofagian arată lipsa undelor peristaltice și prezența unor contracții aperistaltice. În unele cazuri avansate de acalazie, diagnosticul poate fi sugerat la examenul radiologic simplu al toracelui, cînd esofagul

dilatat, plin cu lichid de stază, apare ca o masă tubulară mediastinală alăturată aortei; uneori este prezentă o imagine hidro-aerică mediastinală care semnifică prezența lichidului de stază şi aerului la nivelul esofagului.

Studiul manometric arată un sfincter esofagian superior normal, o presiune bazală crescută (rareori normală) a SEI care nu se relaxează (sau relaxarea este incompletă) ca răspuns la deglutiție, iar undele peristaltice din 2/3 inferioare ale esofagului sînt absente, fiind înlocuite cu contracții aperistaltice, sincrone, de mică amplitudine. De notat că aceste contracții aperistaltice apar şi spontan, nu numai la deglutiție. Un semn patognomonic este prezența unei presiuni bazale mai mari în esofag decît în stomac, dar nu se observă la toți bolnavii. Administrarea intramusculară de mecolyl în doză de 5–10 mg, determină apariția unei contracții puternice şi susținute, nepropulsive, care obliterează lumenul esofagian descori însoțite de durere retrosternală, dar acest test nu este specific acalaziei, un test pozitiv putindu-se întîlni şi în spasmul difuz esofagian.

Esofagoscopia (efectuată după aspirația conținutului esofagian care, altfel, ar intuneca cîmpul endoscopic) se efectuează în primul rînd pentru excluderea unui neoplasm esocardiotuberozitar, întrucit incidența acestuia este mai mare (5–10%) în acalazie decît la restul populației. Mucoasa esofagiană este mai alburie, dar prin porțiunea inferioară a esofagului, care radiologic apare stenotică, endoscopul trece cu uşurință în stomac, care trebuie să fie bine examinat (în special marea tuberozitate).

Scintigrafia esofagiană evidențiază o intîrziere importantă a evacuării esofagului.

Diagnosticul diferențial cuprinde cancerul esocardiotuberozitatar, stenoza esofagiană peptică benignă, spasmul difuz esofagian (tabelul IV), tulburările motorii din sclerodermie şi lupus eritematos diseminat.

Complicații. În evoluția acalaziei pot apare următoarele complicații: 1) pneumopatii (la aproximatix 10% dintre bolnavi) prin aspirația alimentelor în bronhii; 2) tulburări de ritm cardiac produse prin compresiunea inimii de către esofagul dilatat; 3) cancerul esofagian (incidență 2–7%, după diverse statistici, la 15–20 de ani de la diagnosticul de acalazie); 4) esofagită; 5) stare de denutriție care favorizează apariția tuberculozei şi a infecțiilor intercurente; 6) diverticul epifrenic.

Evoluție şi prognostic. Evoluția acalaziei cardiei este lentă, de lungă durată, dar prognosticul rămîne în general bun, mai ales în formele fără dilatație importantă a esofagului.

Tratament. Tratamentul medical nu dă rezultate satisfăcătoare. Alimentația va fi semilichidă, cu excluderea alimentelor iritante (condimente, alimente prăjite etc) şi celor cu reziduuri celulozice mari. Psihoterapia şi administrarea de tranchilizante pot fi de folos în unele cazuri. Medicația anticolinergică şi alfa-adrenoblocantă au valoare extrem de redusă, ca de altfel şi metoclopramida. Nitritul de amil poate produce relaxarea pasageră a SEI. În formele de acalazie uşoare sau moderate s-au obținut rezultate bune cu nifedipină (Adalat), antagonist de Ca^{++} care scade semnificativ presiunea SEI pentru mai mult de o oră; se administrează 10–20 mg sublingual, înaintea meselor, cîteva luni. Rezultate aproape similare au fost raportate şi la administrarea de isosorbiddinitrat în doză de 5 mg înainte de masă (scade semnificativ presiunea SEI).

Nu există în momentul de față nici o metodă terapeutică eficace în combaterea tulburărilor peristalticii esofagiene. Insuficiența de relaxare a SEI poate fi tratată pe

cale chirurgicală (cardio-miotomia extramucoasă Heller) sau prin dilatație (baghete hidrostatice, sonde semiflexibile de cauciuc sau pneumatice sau, mai recent, cu balonaș). După oricare dintre aceste procedee terapeutice pot apare la interval variabil, două complicații: refluxul gastroesofagian și recidiva simptomelor de acalazie.

Dilatația pneumatică efectuată cu unul din diversele tipuri de dilatatoare existente (Mosher, Tucker, Browne-McHardy etc) și cea cu balonaș (tip Rigiflex) se bazează pe expansiunea forțată a unui balon plasat la nivelul SEI sub control radiologic, consecința fiind distrugerea parțială sau totală a fibrelor musculare circulare de la nivelul SEI; metoda, aplicată mai ales într-un stadiu nu prea avansat al afecțiunii, dă rezultate asemănătoare operației Heller. Dintre avantajele dilatației față de intervenția chirurgicală amintim: 1) metoda poate fi aplicată la toți bolnavii (în particular la cei cu afecțiuni cardiorespiratorii grave, care contraindică actul chirurgical); 2) evită toracotomia; 3) durată redusă de spitalizare (24–48 ore); 4) se poate repeta în caz de nereușită.

Cardio-miotomia (făcută pentru prima dată de Heller în 1913) implică incizia fibrelor musculaturii circulare pînă la mucoasă care este păstrată intactă; modificările aduse de atunci privesc mai mult lungimea miotomiei și combinarea ei cu o operație antireflux. Cardiomiotomia extramucoasă Heller este urmată de rezultate bune în aproximativ 85% din cazuri.

„Acalazia secundară" (numită uneori și pseudoacalazie) este termenul folosit pentru cazurile de acalazie apărute secundar altei boli (neoplasm, boală Chagas, pseudo-obstrucție intestinală, post-chirurgical, amiloidoză etc).

Acalazia secundară cancerului, în special cardio-tuberozitar (și mult mai rar altor localizări neoplazice – plămîn, pancreas, ficat, prostată), este cea mai bine studiată. Cancerul poate induce acalazia prin mai multe mecanisme: invazia directă a plexului mienteric esofagian, stenoza esofagului distal cu inhibiție neuronală secundară a peristalticii, interferența cu peristaltismul esofagian prin invadarea nervului vag, forma paraneoplazică a neuropatiei (în cancer pancreatic sau de prostată). Clinic, există unele elemente care sugerează posibilitatea neoplaziei drept cauză a acalaziei: vîrsta peste 60 de ani, durata scurtă a simptomelor (sub 1 an) și pierderea marcată în greutate. Pentru diagnostic, metoda cea mai utilă este examenul endoscopic și tomografia computerizată. Tratamentul este după caz chirurgical, radioterapic sau chimioterapic.

Acalazia postvagotomie apare la mai puțin de 1% din bolnavii vagotomizați ca urmare a secționării fibrelor postganglionare vagale care inervează SEI.

SPASMUL DIFUZ ESOFAGIAN

Definiție. Spasmul difuz esofagian, afecțiune care apare de obicei la vîrstnici, se caracterizează clinic prin disfagie și durere retrosternală, iar manometric și radiologic prin contracții aperistaltice. Spasmele etajate ale esofagului au fost descrise și sub numele de sindrom Barsony – Tischendorff.

Incidenţa adevărată nu este precizată. Se observă mai frecvent la femei.

Etiopatogeneza este încă puţin cunoscută. Afecţiunea trebuie privită ca un tip anormal de motilitate esofagiană cauzat de diverse condiţii (afecţiuni neuromusculare, reflux gastro-esofagian, stenoze esofagiene benigne şi maligne, presbiesofagul). Este interesant de menţionat că sînt citate cazuri de spasm difuz esofagian care au ajuns în cele din urmă la tabloul tipic de acalazie.

Morfopatologie. Cea mai importantă modificare patologică este îngroşarea musculaturii în special în cele 2/3 inferioare ale esofagului. Spre deosebire de acalazie, celulele plexului mienteric Auerbach nu sînt reduse ca număr. Studii efectuate cu miocroscopul electronic au demonstrat existenţa unor leziuni degenerative nervoase în peretele esofagian.

Tablou clinic. Multe cazuri rămîn asimptomatice şi sînt descoperite întîmplător la examenul radiologic baritat efectuat deobicei pentru suspiciunea unei afecţiuni gastrice. La bolnavii simptomatici, disfagia pentru alimentele lichide şi solide (accentuată de alimentele reci sau fierbinţi), evoluînd de mult timp, obişnuit în pusee, fără caracter progresiv, şi durerea retrosternală intermitentă (uneori intensă) reprezintă simptomele principale. Durerea apare obişnuit în repaus, dar poate fi indusă şi de alimentaţie sau de stările de stress; localizarea ei retrosternală şi iradierea atipică poate simula o criză de angină pectorală. Examenul obiectiv este negativ.

Diagnosticul, sugerat clinic, este stabilit prin examen radiologic şi manometric (tabelul 4.). Examenul radiologic baritat este caracteristic: contracţii terţiare în cele 2/3 inferioare ale esofagului, care transformă lumenul esofagian în zone alternante de îngustare şi dilataţie aspectul fiind moniliform. Dacă „spasmele etajate" sînt asimetrice, aspectul este de tirbuşon.

Manometria esofagiană evidenţiază contracţii aperistaltice, de amplitudine mare şi uneori repetitive în 2/3 inferioare ale esofagului. Presiunea SEI şi relaxarea sa la deglutiţie sînt normale. Testul cu mecolyl este în majoritatea cazurilor negativ. Administrarea de pentagastrină determină creşterea amplitudinii şi duratei contracţiilor corpului esofagian şi a presiunii SEI la aceşti bolnavi. Trebuie însă subliniat că anomaliile manometrice în spasmul difuz esofagian îmbracă mai multe variante, de la contracţii aperistaltice dar de amplitudine normală, la contracţii peristaltice dar de amplitudine mare (esofag „nutcracker"), ultima variantă fiind însoţită de dureri retrosternale intense (de aici denumirea de „sindrom al peristaltismului esofagian dureros"). Criteriul manometric cel mai acceptat astăzi pentru diagnosticul spasmului difuz esofagian este apariţia (după deglutiţii) de contracţii aperistaltice într-o proporţie ce depăşeşte 10%, însă inferioară a 100% (cu alte cuvinte, peristaltismul este conservat intermitent).

Endoscopia evidenţiază modificări în spirală a lumenului esofagian sau contracţii numeroase, statice, asimetrice.

Scintigrafia esofagiană arată întîrzierea intermitentă a tranzitului esofagian.

Diagnosticul diferenţial se face cu acalazia cardiei (tabel IV), cancerul esofagian, sclerodermia, esofagita peptică, angina pectorală.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este îndelungată şi prognosticul bun, afecţiunea nu primejduieşte viaţa şi nici nu împiedică obişnuit, activitatea bolnavului.

Tratament. Psihoterapia combinată cu anticolinergicele de sinteză şi soluție de procaină 1% înainte de mese, poate ajuta în unele cazuri. Au fost de asemenea obținute ameliorări cu nitrați (Isoket) şi antagonişti ai Ca^{++} (nifedipină 10–20 mg înainte de mesele principale) care scad forța de contracție a musculaturii netede esofagiene, diminuă numărul contracțiilor aperistaltice, reduc durata şi amplitudinea contracțiilor peristaltice. Asocierea nifedipinei cu un anticolinergic (probantin) pare să aducă un beneficiu suplimentar. La bolnavii cu simptome severe se poate recurge la esofagomiotomie (care nu este însă întotdeuna urmată de dispariția simptomelor). Dilatația pneumatică a fost deasemenea încercată, cu rezultate variabile după autori.

VARIANTE ALE ACALAZIEI CARDIEI ŞI SPASMULUI DIFUZ ESOFAGIAN

O parte dintre bolnavii cu tulburării motorii esofagiene prezintă o combinație de simptome clinice şi modificări radiologice şi manometrice care face extrem de dificilă incadrarea lor strictă în acalazia cardiei sau în spasmul difuz esofagian şi pentru care s-au utilizat diferiți termeni (disacalazia, acalazia „viguroasă", sfincterul hipertensiv etc).

Acalazia „viguroasă" prezintă următoarele caracteristici:

1) durerea şi semne radiologice ca în spasmul esofagian;

2) disfagia şi staza esofagiană ca în acalazie;

3) manometric, contracții aperistaltice repetitive şi de mare amplitudine în 2/3 inferioare ale esofagului (în contrast cu cele de mică amplitudine din acalazia clasică).

Esofagul „hiperdinamic" (sindromul peristaltismului dureros esofagian, esofag „nutcracker") reprezintă o tulburare motorie la bolnavii cu durere retrosternală şi/sau precordială (la care se adaugă disfagia), dar la care nu se evidențiază modificări la examenul radiologic şi endoscopic. Înregistrările manometrice arată contracții peristaltice de mare amplitudine (peste 180 mm Hg) şi durată crescută (peste 5 secunde). Această tulburare motorie este mai frecventă la femei. Clinic, elementul important este durerea retrosternală (şi/sau precordială) care simulează durerea din angina pectorală. Nifedipina (10–20 mg) ameliorează durerea datorită acțiunii sale de reducere a amplitudinii şi duratei contracțiilor esofagiene.

ALTE TULBURĂRI ALE MOTILITĂȚII ESOFAGIENE

Diabetul zaharat. În cadrul leziunilor gastro-intestinale de neuropatie diabetică, esofagul poate fi uneori afectat. Clinic, bolnavii prezintă disfagie, iar radiologic şi manometric apar contracții terțiare.

Sclerodermia. Infiltrarea pereților esofagului de către procesul patologic produce tulburări motorii traduse clinic prin disfagie, iar manometric prin apariția contracțiilor aperistaltice și scăderea presiunii SEI. Se adaugă frecvent reflux gastro-esofagian cu numeroasele sale complicații. Esofagoscopia evidențiază prezența sau absența esofagitei peptice, iar biopsia esofagiană permite stabilirea diagnosticului.

Scleroza în plăci, miastenia gravis, alcoolismul pot fi însoțite, în grade diferite, de tulburări ale peristalticii esofagiene, manifestate clinic prin disfagie, iar radiologic și manometric prin contracții esofagiene aperistaltice.

Hipertonia esențială a cardiei este o tulburare motorie caracterizată clinic prin durere fără disfagie și manometric printr-o amplitudine și durată excesivă a contracției SEI după o relaxare mai mult sau mai puțin normală.

Insuficiența relaxării sfincterului esofagian superior (cricofaringian) poate apare în diverse afecțiuni (accidente vasculare cerebrale, afectarea nervului vag), favorizînd aspirația alimentelor în căile aeriene superioare, cu consecințe respiratorii dintre cele mai serioase.

REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN

Definiţie. Terminologie. *Refluxul gastro-esofagian* (R.G.E.) sau *boala esofagiană de reflux* reprezintă un spectru larg de sindroame clinice secundar returnării conţinutului gastric sau duodenal în esofag şi este probabil cea mai frecventă afecţiune digestivă; termenul se referă numai la grupul de persoane cu R.G.E. simptomatic sau „patologic" (episoade de reflux frecvente, durata mai mare, produc esofagită), spre deosebire de subiecţii sănătoşi la care poate apare refluxul „fiziologic" (episoade scurte de reflux postprandial, nu provoacă simptome şi nici esofagită). Deşi în majoritatea cazurilor, hernia hiatală prin alunecare se însoţeşte de R.G.E. şi aceşti termeni sînt adesea incorect consideraţi sinonimi, trebuie precizat că refluxul şi hernia hiatală reprezintă două afecţiuni distincte, una putînd apare în absenţa celeilalte.

Esofagita de reflux este consecinţa RGE, a contactului de durată dintre conţinutul gastric şi duodenal cu mucoasa esofagiană şi termenul se referă numai la un subgrup din cei cu RGE care au în plus şi leziuni inflamatorii ale mucoasei esofagiene. De menţionat că simptomele nu permit o diferenţiere netă între cei cu RGE şi cei cu esofagită de reflux.

Epidemiologie. Incidenţa RGE este dificil de estimat, întrucît mulţi bolnavi nu consultă medicul. În general se poate aprecia că aproximativ 5% din populaţie prezintă RGE simptomatic şi că este cea mai frecventă tulburare digestivă consultată de medicul de medicină generală. Incidenţa la gravide variază între 25–70%. În SUA, 7% din populaţie are pirozis zilnic şi 14% săptămînal. Incidenţa este în creştere, posibil şi datorită îmbunătăţirii în tehnicile de diagnostic, dar şi schimbărilor sociologice şi dietetice din ultimele decade (obezitate, fumat, alcool, grăsimi, stress, – toate induc RGE). Se pare că există şi o distribuţie geografică neuniformă, dar studiile publicate nu sînt concludente. Incidenţa cu vîrsta creşte, mai ales la bărbaţi.

Etiopatogenie. Mecanismul de barieră anti-reflux a constituit obiectul unor studii numeroase. Doi factori par să joace un rol major: 1) intrarea oblică a esofagului în stomac, cu formarea unghiului HIS (la aceasta se mai adăuga şi alţi factori anatomici: mecanismul de valvă a mucoasei, compresiunea fundului gastric de către fibrele muşchiului oblic, pinchock-ul diafragmului, poziţia intraabdominală a porţiunii terminale a esofagului) 2) sfincterul esofagian inferior (SEI), incompetenţei căruia i s-a atribuit cel mai important rol în apariţia refluxului: presiunea bazală medie a acestui

sfincter este semnificativ mai mică la bolnavii cu reflux decît la persoanele sănătoase. În tabelul V sînt trecuţi un număr de agenţi care influenţează presiunea SEI, mulţi dintre ei avînd implicaţii terapeutice importante. Episoadele de reflux apar ca o consecinţă a unuia din următoarele mecanisme: 1) o relaxare completă şi tranzitorie a SEI (indusă sau nu de deglutiţie); 2) o creştere tranzitorie în presiunea intraabdominală; 3) reflux spontan la bolnavii cu presiunea bazală a SEI extrem de scăzută. Relaxarea anormală a unui SEI cu presiunea de bază normală este posibil cea mai frecventă cauză. Aceste relaxări tranzitorii a SEI apar la normali (cauza „refluxului fiziologic") deşi motivul pentru creşterea frecvenţei lor la bolnavii cu RGE nu este clar. Refluxul „fiziologic" apare la persoanele sănătoase obişnuit postprandial şi este rapid curăţat de peristaltismul primar esofagian: un SEI hipotensiv sau chiar normotensiv, dar cu relaxare inadecvată permite RGE excesiv.

Cauza cea mai frecventă a RGE este hernia hiatală prin alunecare; aceşti termeni nu sînt însă sinonimi, următoarele dovezi clinice pledînd pentru faptul că fiecare reprezintă, în parte, o afecţiune independentă: a) simptomele RGE nu se corelează perfect cu prezenţa herniei hiatale; b) o parte dintre bolnavii cu hernie hiatală nu au RGE, după cum o altă parte dintre bolnavii cu RGE nu au hernie hiatală.

Factorii care favorizează apariţia RGE sînt: obezitatea, sarcina, întîrzierea evacuării conţinutului gastric (stenoza pilorică, diabetul zaharat, etc.), tumorile abdominale masive. Probabilitatea valorii şi rata RGE cresc odată cu creşterea volumului gastric şi a presiunii intragastrice. Orice creştere a presiunii intraabdominale poate provoca RGE: tusea, defecaţia, corsetul sau centura prea strînsă. RGE apare de asemenea după vagotomie, la cei cu neuropatie autonomă diabetică, în sclerodermie.

Odată ce materialul refluat ajunge în esofag, acesta poate să-l returneze în stomac ca urmare a deglutiţiei normale sau ca rezultat al apariţiei peristalticii secundare. Clearance-ul defineşte capacitatea esofagului de a îndepărta materialul refluat şi, astfel, de a scurta timpul de contact cu mucoasa; el se realizează prin 3 mecanisme: a) activitatea motorie (undele peristaltice) a esofagului; b) forţa gravitaţională; c) deglutiţia salivei (stimulează deglutiţia şi neutralizează acidul). Severitatea leziunilor esofagiene din RGE depinde pe lîngă capacitatea iritantă a materialului refluat şi de timpul său de contact cu mucoasa esofagiană. Evacuarea gastrică este prelungită la 2/3 din bolnavii cu RGE. S-a demonstrat că bolnavii cu reflux necesită un număr de deglutiţii mai mare decît persoanele sănătoase pentru a înlătura materialul refluat din esofag şi că există o bună corelaţie între reducerea abilităţii de a înlătura acest material şi scăderea prelungită nocturnă a pH-ului esofagian.

Natura materialului refluat contează mai puţin în determinismul leziunilor, atît sucul gastric acid cît şi conţinutul duodenal alcalin putînd provoca modificări la nivelul mucoasei esofagiene. Rezistenţa mucoasei esofagiene este un element important în prevenirea complicaţiilor; acesta se realizează prin stratul de mucus care acoperă epiteliul esofagian; sub stratul de mucus se găseşte altul bogat în bicarbonat.

Fiziopatologia RGE este reluată în fig. 3. Expunerea prelungită a mucoasei esofagiene la sucul gastric determină cu timpul creşterea sensibilizării ei la materialul refluat şi acesta, la rîndul său duce la apariţia simptomelor bolii de reflux, iar în cele din urmă la apariţia complicaţiilor.

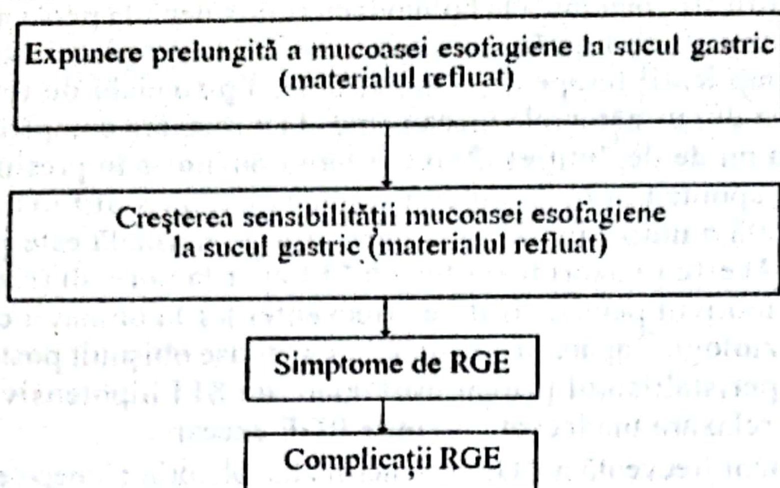


Fig. 3. Fiziopatologia RGE

Morfopatologie. Modificarea anatomo-patologică cea mai importantă pe care RGE o determină asupra epiteliului esofagian este lărgirea zonei bazale a acestuia, astfel încît ea va ocupa peste 15% din întreaga grosime a epiteliului. Existenţa unui infiltrat celular cu polinucleare în „lamina proprie" şi epiteliu indică prezenţa esofagitei ca formă distinctă de modificările induse de reflux. Numai 15% dintre bolnavii cu simptome tipice de RGE au modificări histologice de esofagită, restul prezentînd aspecte histologice caracteristice refluxului (hiperplazia stratului bazal al epiteliului).

Tablou clinic. Simptomele clinice tipice ale RGE sînt pirozisul şi regurgitaţia acidă. Pirozisul reprezintă cea mai obişnuită manifestare clinică a refluxului; este descris de bolnav ca o senzaţie de arsură retrosternală, care apare mai frecvent după mese, sau cînd bolnavul se apleacă înainte, sau cînd stă culcat la orizontal. Alcoolul şi lichidele fierbinţi (ceai, cafea) accentuează pirozisul. Regurgitaţia conţinutului gastric în esofag este simţită de către bolnav cu un gust acid sau bilios în faringe. Eructaţia este adesea prezentă. Aproximativ 1/3 dintre bolnavi au simptome atipice: gust metalic în gură, vagi dureri postprandiale localizate în regiunea epigastrică superioară, durere interscapulară. În sfîrşit, o parte dintre bolnavi prezintă simptome datorate complicaţiilor: disfagie sau hemoragie digestivă (esofagita peptică), tuse şi hemoptizie (pneumopatie).

Diagnostic. În prezenţa simptomelor tipice, diagnosticul este uşor; cazurile cu simptomatologie atipică reprezintă însă o problemă dificilă de diagnostic. Numărul mare de teste diagnostice propuse (tabelul 4) demonstrează că nici unul dintre ele nu dă rezultate demne de încredere.

Manometria esofagiană poate fi de ajutor dacă arată o presiune mică a SEI, dar cum există o mare variabilitate a rezultatelor, o presiune normală nu exclude existenţa refluxului, totuşi, valoarea predictivă a unei presiuni bazale scăzute a SEI (sub 6 mm Hg) este excelentă şi permite a se afirma practic existenţa RGE). Alte tulburări depistate manometric sînt creşterea numărului de contracţii esofagiene aperistaltice (chiar în absenţa esofagitei), diminuarea amplitudinii, duratei şi vitezei de

Tabelul 4

Explorările funcționale utilizate în RGE

I. Metode indirecte
   1. Manometria
   2. Testul perfuziei acide

II. Metode directe
   1. Scintigrafia esofagiană cu Tc99n
   2. pH-metria (scurtă – și lungă durată – 24h)

III. Metode utilizate mai rar
   1. Diferența de potențial transmucos
   2. Studiul evacuării gastrice (scintigrafie, markeri radio-opaci)

propagare a undelor peristaltice, care determină o prelungire a perioadei de „limpezire" („spălare"), („clearing"), a esofagului de materialul refluat, motiv pentru care apare astfel un cerc vicios în care aceste tulburări se agravează reciproc. De menționat interesul studiului manometric în evaluarea farmacologică a medicamentelor prokinetice și a rezultatelor tratamentului chirurgical.

Examenul radiologic este încă metoda standard de diagnostic a refluxului a cărui punere în evidență depinde în mare măsură de tehnica de întrebuințare și de experiența radiologului. După administrarea bariului, RGE se cercetează plasînd bolnavul în diferite poziții: decubit dorsal, procubit, Trendelenburg. Dacă refluxul nu apare în aceste poziții, se recurge la compresiune abdominală, flexiunea trunchiului înainte și manevre pentru creșterea presiunii abdominale sau diminuarea presiunii intratoracice (Valsalva, Müller). În ansamblu însă, examenul radiologic este o metodă nesatisfăcătoare pentru diagnosticul de RGE; chiar și în cazurile cu anamneză tipică de reflux, acesta nu este depistat radiologic decît la aproximativ 25% dintre bolnavi. În schimb, examenul radiologic permite un bilanț precis al leziunilor asociate (hernie hiatală, stenoza peptică, ulcer esofagian etc.).

În ultimul timp, în centre specializate, se folosesc determinarea pH-ului esofagian pe termen scurt sau pe o perioadă îndelungată (15 sau 24 ore), ultima reprezentînd o metodă mai fiziologică și în același timp o determinare cantitativă a gradului și duratei refluxului, cu ajutorul ei reușindu-se chiar să se delimiteze o graniță între persoanele sănătoase și bolnavii cu RGE.

Testul Bernstein sau testul perfuziei esofagiene acide (instilarea de HCl 0,1 N pe cateter plasat la 10 cm deasupra SEI produce, la bolnavii cu esofagită de reflux, o simptomatologie dureroasă celei prezentate spontan) dă un răspuns clar dacă simptomele acuzate de bolnav sînt datorate sau nu refluxului.

O tehnică nouă de diagnostic a RGE este cea radioizotopică, dar nu a intrat în practica clinică. Scintigrafia esofagiană utilizează o soluție coloidală de sulfat de technetium 99 plasată în stomac, materialul refluat în esofag fiind detectat de către o gama cameră. Tehnica are unele avantaje incontestabile: este neinvazivă (permite măsurarea refluxului fără a folosi un tub plasat intraesofagian, permit o apreciere cantitativă a refluxului). Sensibilitatea și specificitatea metodei este de 85–90%, respectiv 90%. Anumiți factori pot totuși modifica semnificația rezultatelor: 1) diferența morfologică a pacienților care modifică atenuarea radioactivității de țesuturi; 2) variațiile evacuării gastrice; 3) prezența unei hernii hiatale voluminoase.

Esofagoscopia are valoare redusă în diagnosticul RGE, apariția secreției gastrice și/sau duodenale în esofag fiind secundară tulburărilor de motilitate și eforturilor de vărsătură induse de simpla prezență a endoscopului în esofag și nu de existența reală a refluxului. Esofagoscopia prezintă însă un interes deosebit în aprecierea consecințelor refluxului asupra mucoasei esofagiene (în mod particular, în diagnosticul esofagitei peptice), în evidențierea unei eventuale anomalii a joncțiunii esogastrice (hernie hiatală) și în excluderea (sau precizarea) unei patologii organice independente de reflux. Esofagoscopia este singura metodă care permite a judeca severitatea modificărilor morfologice. Modificarea cea mai timpurie secundară refluxului este eritemul mucoasei esofagului terminal – clasificată de Siewert și Ottenjann ca stadiul I al bolii, urmată de leziuni mucoase unice sau multiple (st. Ib); cu progresiunea bolii, leziunile solitare confluează (st. II), dar nu cuprind întreaga circumferință a esofagului; frecvent se observă membrane fibrinoase la fundul acestor leziuni care se pot suprainfecta cu candida (st. IIb); în st. III leziunile cuprind întreaga circumferință a esofagului, iar în st. IV apar complicații (ulcere, stenoze, episoade hemoragice). Pînă la 30% dintre bolnavii cu reflux semnificativ și simptome prezintă esofagită invizibilă endoscopic.

Numeroasele tehnici de explorare pentru diagnosticul RGE nu trebuie în totalitate efectuate în toate cazurile, ci ierarhizat (tabelul 5).

Tabelul 5

Principalele informații aduse de explorările complementare în RGE

1. *Există RGE patologic?*
   - a) Metode de interes redus (sensibilitate și/sau specificitate importantă)
     - – tranzit baritat eso-gastric
     - – pH-metrie de scurtă-durată cu metode de provocare
   - b) Metode sensibile și specifice care permit o apreciere cantitativă sau semicantitativă a RGE
     - – pH-metria de lungă durată (24 ore)
     - – scintigrafia cu ^{99m}Tc
2. *Simptomele sînt datorate RGE?*
   - a) Teste de provocare:
     - – testul perfuziei acide (Bernstein)
   - b) pH-metria de lungă durată (24 ore)
3. *Există leziuni esofagiene secundare RGE?*
   - a) Endoscopic (cu biopsie-eventual)
   - b) Tranzit baritat eso-gastric

Diagnosticul diferențial se face cu: cardiopatia ischemică cronică, ulcerul gastric și duodenal, colecistopatiile cronice.

Evoluție și complicații. Evoluția este de lungă durată, iar complicațiile sînt multiple: esofagita peptică, ulcerul esofagian, stenoza esofagiană, hemoragia digestivă superioară, complicații respiratorii prin aspirația conținutului gastric în arborele traheo-bronșic (astm bronșic, fibroza pulmonară difuză, pneumopatii recidivante, bronșite cronice), sindrom Barrett și cancer esofagian (?), laringita, rinofaringite. Avînd în vedere rolul RGE în etiopatogeneza sindromului Barrett, implicarea RGE

în cancerul esofagian pare verosimilă; informațiile acumulate pînă acum nu permit a trage o concluzie categorică, dar oricum RGE pare să reprezinte o posibilă verigă patogenetică ce completează complexul etiopatogenic al bolii.

Prognosticul este bun dacă nu au apărut încă complicațiile.

Tratament. Țelurile tratamentului: 1) ameliorarea (îndepărtarea) simptomelor; 2) vindecarea; 3) prevenirea complicațiilor; 4) prevenirea recidivelor; 5) să nu aibă efecte secundare majore; 6) să fie bine tolerat; 7) să aibă preț redus.

1. **Tratamentul medical** este îndreptat spre reducerea refluxului prin metode fizice (gravitația) și dietetice, creșterea presiunii SEI și schimbarea cantității și calității conținutului gastric refluat în esofag.

a) Regimul alimentar va consta în mese mici și repetate, bogate în proteine, cu evitarea ingestiei exclusive de hidrocarbonate și băuturi alcoolice pe stomacul gol. În plus, bolnavul este sfătuit să nu mănînce nimic cel puțin cu 2–3 ore înainte de culcare (pentru evitarea poziției orizontale cînd presiunea postprandială este crescută). Întrucît unele studii au demonstrat că lipidele induc incompetența SEI (scăderea presiunii SEI) prin mecanism hormonal (eliberare de colecistokinină), acestea vor fi reduse pe cît posibil din alimentație. O măsură deosebit de importantă pentru combaterea refluxului este reducerea în greutate a bolnavului obez. Se va evita ciocolata, cafeaua și alcoolul, toate acestea scăzînd presiunea SEI (și deci, favorizează apariția refluxului).

b) Reducerea presiunii intraabdominale se realizează și prin aplicarea unor măsuri simple ca înlăturarea centurilor și corsetelor strînse, evitarea decubitului postprandial și atitudinii de anteflexie, combaterea constipației, tusei, etc.

c) Fumatul s-a dovedit a fi unul dintre factorii cei mai favorizanți în apariția refluxului (prin scăderea presiunii SEI) și în consecință, va fi interzis. Alcoolul determină modificări ale motricității esofagiene (reduce presiunea SEI și tulburări ale peristalticii) și crește secreția gastrică acidă; în consecință este interzis.

d) Se recomandă ca bolnavii cu reflux să doarmă cu căpătîiul patului ridicat pe două blocuri de lemn (20–25 cm) sau două cărămizi, poziție care reduce RGE și favorizează evaluarea materialului refluat prin ameliorarea clearance-ului esofagian.

e) Administrarea de antiacide (tamponează ionii de H^+, cresc pH-ul esofagian și măresc presiunea SEI), la o oră după mese, este una dintre măsurile cele mai eficace; ele tamponează ionii H^+ prezenți în stomac și reduc astfel concentrația lor în materialul de reflux; de asemenea, după unele studii măresc presiunea SEI. Se poate folosi oricare preparat comercial în dozele obișnuite, dar mai cu seamă cele care au în compoziția lor aluminiu și magneziu.

f) Asocierea de antiacide și alginat (Gaviscon 1–2 tb×3/zi după masă și la culcare) este superioară antiacidelor simple întrucît, pe lîngă efectul neutralizant, are și unul de protecție asupra mucoasei esofagiene. În ultimii ani s-a folosit și carbenoxolon sodium în combinație cu alginat (Pyrogastrone), dar avînd în vedere efectele secundare ale carbenoxolonului (retenție de Na, edeme, etc.), tratamentul cu acest preparat trebuie rezervat numai unor cazuri bine stabilite.

g) 1. **Bethanecolul** (Urecholina, Mycholina, Muscaran) este un produs colinergic, stimulînd selectiv receptorii muscarinici determină creșterea presiunii SEI și amplitudinii contracțiilor esofagiene, ameliorînd astfel simptomele de reflux. Doza 25 mg× 4/zi.

2. **Metoclopramida** (Reglan, Primperan), derivat de benzamidă, în doza de 30–40 mg/zi, are aceleaşi efecte ca şi Bethanecolul. Metoclopramida, pe lingă creşterea presiunii SEI, amplifică de asemenea peristaltica esofagiană (şi deci inlăturarea mai rapidă a materialului refluat) şi evacuarea stomacului (diminuînd astfel cantitatea de conținut gastric disponibilă pentru reflux); mecanismele exacte prin care metoclopramida îşi exercită aceste acțiuni nu sînt precizate, dar cel puțin parțial acestea pot fi explicate printr-o acțiune antidopaminergică. Efectele secundare (somnolența, fatigabilitate, tulburări de tranzit, vertij, manifestări extrapiramidale) apar rar (1–5% dintre bolnavi). Se administrează în doza de 10 mg×3/zi, cu 30 minute înaintea meselor principale, 6–8 săptămîni.

3. **Domperidone** (Motilium) antagonist de dopamină, posedă proprietăți antiemetice identice celor ale metoclopramidei şi a altor medicamente neuroleptice, dar contrar acestor compuşi, domperidone nu trece bariera hemato-encefalică şi provoacă rar efecte secundare de tip extrapiramidal. Domperidone creşte presiunea SEI, durata contracțiilor antrale şi duodenale, accelerează evacuarea gastrică. Doza 80 mg/zi – timp de 8 săptămîni.

4. **Cisparida**, prokinetic descoperit mai recent, contrar metoclopramidei şi domperidone-ului, este lipsit de efectele specifice antidopaminergice. Cisparida intensifică coordonarea gastro-duodenală, accelerează evacuarea gastrică, creşte presiunea SEI şi amplitudinea contracțiilor esofagiene, îmbunătățeşte clearance-ul („limpezirea") esofagiană. Doza = 10 mg de 3 ori pe zi, timp de 6 săptămîni.

4) **Bethanecolul** (Muscaran) un produs colinergic creşte presiunea SEI ameliorind celarance-ul esofagului şi reduce RGE. Doza 25 mg×4/zi.

h) **Medicația antisecretorie**

Cimetidina (Tagamet) şi ranitidina (Zantic) au o eficacitate simptomatică deosebită la doza de 1000–1600 mg/zi, respectiv 300 mg/zi timp de 6–8 săptămîni. Cimetidina nu pare să modifice presiunea SEI (ca de altfel şi noile preparate de inhibitori H_2 de tipul famotidinei), dar ranitidina, după unele studii, creşte presiunea SEI.

Famotidina (40 mg/zi) şi Etintidina au aceleaşi efecte ca şi ranitidina.

Omeprazolul – substituent de benzimidazol – în doză de 30–40 mg/zi, într-o singură priză, 4 săptămîni, are efecte deosebit de favorabile, în particular la bolnavii care nu au răspuns la celelalte medicamente. Nu pare să aibă efecte asupra motricității esofagiene.

i) **Anticolinergicele** zise „clasice" (atropina, propantelina) sînt contraindicate: o greşeală frecventă care se face în tratamentul RGE este administrarea de anticolinergice care au trei efecte negative: scad presiunea SEI (favorizînd deci apariția refluxului), reduc amplitudinea undelor peristaltice esofagiene (prelungesc deci perioada de „spălare" a esofagului de materialul refluat) şi întîrzie evacuarea gastrică (şi deci pun la dispoziție material ce poate reflua). Pirenzepina, un compus triciclic, scade semnificativ secreția gastrică la doze la care nu produce efectele antimuscarinice observate la anticolinergicile „clasice". Ea acționează selectiv, pe receptorii muscarinici M_1. Privind acțiunea sa asupra motricității esofagului, studiile au dat rezultate contradictorii, dar în general, la doza terapeutică, se pare că nu are efecte negative asupra motricității esofagiene, iar datorită proprietăților sale antisecretorii, se poate folosi în tratamentul RGE.

j) Alte medicamente

Sucralfate (Ulcogant – săculeţi de 1g, Carafate – tableta de 1g), o sare de aluminiu adsorbit de sucroza sulfatată, are proprietatea de a adera cu proteinele în aria leziunilor mucoasei acţionînd ca o adevărată barieră cu rol protector împotriva unor substanţe ca pepsina, acizii biliari şi acidul clorhidric. Avînd proprietatea de a fixa şi inactiva sărurile biliare, are o indicaţie specială în RGE alcalin. Se administrează în 4 prize (1g/doza), trei doze, imediat după masă şi una înainte de culcare, timp de 6 săptămîni.

În tratamentul RGE se mai folosesc, cu rezultate variate după diferite studii: prostaglandinele (inhibă secreţia gastrică, efect citoprotector etc.), dimeticon (un amestec de dimetilpolisiloxamin), dicitrat de bismut tripotasic (De-Nol).

Tabelul 6

Factorii patogenetici de care trebuie ţinut seama în tratamentul RGE

1. Ameliorarea barierei antireflux
   - Regim
   - Interzicerea fumatului
   - Bethanecol
   - Metoclopramida
   - Domperidone
   - Cisparida
   - Antiacide (cu sau fără acid alginic)
2. Îmbunătăţirea „limpezirii" esofagiene (clearance-ul)
   - Ridicarea căpătîiului patului
   - Bethanecol
   - Cisaprida
3. Ameliorarea evacuării gastrice
   - Metoclopramida
   - Domperidone
   - Cisparida
4. Reducerea secreţiei gastrice acide
   - antiacide
   - antimuscarinici selectivi (pirenzepina)
   - antagoniştii receptorilor H_2 a histaminei
   - Omeprazol

2. **Tratamentul chirurgical**, include mai multe tehnici (Belsey-Mark IV, Nissen, Hill, Collis, Allison etc.), precum şi antrectomia cu anastomoza Y-Roux (urmăreşte prevenirea refluxului duodenal şi scăderea secreţiei de HCl), vagotomia supraselectivă cu fundiplicatura Nissen (reduce secreţia de HCl), proteza antireflux de silicon (Angelchick) etc. şi este indicat în prezenţa: a) răspunsului nesatisfăcător la tratament medical susţinut şi a simptomelor deosebit de supărătoare; b) esofagitei în stadiu avansat; c) complicaţiilor (stenoza esofagiană benignă, complicaţii pulmonare). Singurul tratament definitiv al RGE este cel chirurgical; acest tratament a beneficiat de numeroasele progrese recente şi urmăreşte mai multe obiective dintre care: 1) prevenirea RGE prin restabilirea competenţei SEI (gastroplastia Nissen); 2) reducerea secreţiei de HCl (vagotomia supraselectivă); 3) reducerea refluxului duodenal (anastomoza în Y-Roux).

Tabelul 7

Substanţe care influenţează presiunea sfincterului esofagian inferior (SEI)

	Cresc presiunea SEI	Scad presiunea SEI
Hormoni	Gastrina Motilina	Colecistokinina Estrogenii Glucagonul Progesteronul Somatostatina Secretina
Peptide	Bombesina L-Enkephalina Substanţa P Ceruleina	Neuropeptid Y VIP (Vasoactive intestinal polypeptide) CGRP (Calcitonin gluco-related peptide) GIP (Gastric inhibitory peptide)
Agenţi farmacologici	Agonişti alfa adrenergici (norepinefrina) Antiacide Antagonişti beta adrenergici Agonişti colinergici (Bethanechol) Domperidone Metoclopramida Prostaglandina F_2 Cisaprida Indometacina Anticolinesteraze (Neostigmin, Edrophonium, Escrine)	Anticolinergice (atropinice, probantin) Barbiturice Blocanţi canal calciu Cofeină Diazepam Dopamină Meperidine Prostaglandine E_1, E_2, A_2 Teofilina Antagonişti alfa adrenergici (phentolamina) Agonişti beta adrenergici (izopoterenol) Pethidina Nitriţii (cu acţiune lungă) Opiaceele Halotanul Antidepresivele triciclice Antihistaminicele
Alimente	Proteine	Carminative (menta, spearmint) Ciocolată Cafea Alcool Lipidele
Diverse	Serotonina Histamina (receptorii H_1) Cyclizine	Acidifierea gastrică Vagotomia Histamina (receptorii H_2)

CONCLUZII PRIVIND TRATAMENTUL MEDICAL

Numeroase scheme terapeutice continuă să fie propuse în tratamentul RGE. Patogeneza RGE este multifactorială şi trebuie ţinut seama de acest lucru cînd se elaborează protocoalele terapeutice. De exemplu, pare ilogic să tratezi un bolnav cu RGE cu antisecretorii dacă acesta are o secreţie gastrică acidă scăzută sau cu medicamente prokinetice bolnavii a căror SEI are o presiune normală. În concluzie, pentru tratamentul adecvat este necesară cunoaşterea perfectă a fiecărui caz în parte. Este bine de efectuat combinaţii de tratament medical în stadii, oferind bolnavului mai întîi regimul terapeutic cel mai lipsit de efecte secundare, trecînd apoi la altul mai viguros dacă răspunsul este nesatisfăcător, dar care ar putea avea efecte secundare (altă schemă pe care o propunem):

1. Stadiul I – tratamentul iniţial include reducerea în greutate (la cei obezi), interzicerea fumatului, măsurile dietetice, ridicarea căpătîiului patului şi antiacide singure sau în combinaţie cu acid alginic. Bolnavul este revăzut după 4–6 săptămîni şi dacă rezultatul este bun (ceea ce se întîmplă la majoritatea bolnavilor cu RGE necomplicat), tratamentul poate continua pentru alte două luni.

2. Stadiul II – la bolnavii care răspund la măsurile din St. I se adaugă metoclopramida sau alt prokinetic.

3. Stadiul III – măsuri din St. II la care se adaugă un inhibitor al receptorilor H_2 (cimetidina etc.).

Medicamente care trebuie evitate – (scad presiunea SEI şi activitatea motorie esofagiană, întîrzie evacuarea gastrică): 1) anticolinergicele „clasice" (atropina, probantina), 2) blocanţi Ca^{++} (nifedipin, verapamil), 3) betastimulantele, 4) Teofilina şi Aminofilina, 5) Trinitrina, 6) anticoncepţionale orale.

CARDIOLOGIE

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIL ŞI ADOLESCENT

Prof. dr. IOAN SABOU
Clinica I Pediatrie
U.M.F. Timişoara

Hipertensiunea arterială (HTA) se defineşte ca sindromul clinic caracterizat prin creşterea de durată a valorilor presiunii arteriale sistolice şi/sau diastolice peste valorile normale pentru vîrstă.

Creşterea de durată a valorilor presionale se repercută în primul rînd asupra inimii, circulaţiei capilare şi a nutriţiei ţesuturilor. Modificările menţionate vor fi cu atît mai marcate cu cît durata în timp a creşterilor presionale este mai lungă şi/sau valorile presionale sînt mai mari.

Presiunea arterială (PA) este dependentă de debitul cardiac (DC) şi rezistenţa vasculară periferică (RP) şi poate fi exprimată matematic prin formula:

$$PA = DC \times RP$$

Conform acesteia creşterile de debit cardiac şi/sau de rezistenţa periferică se însoţesc de creşteri ale presiunii arteriale – stări prezentate în tabelul 1.

Tabelul I

Factori ce intervin în creşterea tensiunii arteriale

I. Creşterea debitului cardiac
- 1. Creşterea tonusului simpatic (anxietate)
- 2. Creşterea volumului sanghin
  - a. Aport de sînge sau soluţii saline
  - b. Aport de sare în exces
  - c. Scăderea filtrării glomerulare
  - d. Exces de mineralcorticoizi

II. Creşterea rezistenţei periferice
- 1. Stimularea receptorilor α adrenergici
  - a. Stimularea centrilor hipotalamici şi/sau corticali
  - b. Efectul angiotensinei
  - c. Scăderea inhibiţiei prin baroreceptori
  - d. Creşterea catecolaminelor circulante
    - – Feocromocitom
    - – Neuroblastom
  - e. Creşterea sensibilităţii locale pentru catecolamine
    - – Glucocorticoizi
      - • inhibiţia catecol-orto-metil-transferazei
    - – Angiotensina
      - • stimulează producţia şi eliberarea de norepinefrină

Tabelul I (continuare)

f. ? Vasopresina
2. Creşterea activităţii sistemului renină-angiotensină
   a. Boli parenchimatoase renale
   b. Obstrucţie a arterelor renale: stenoză, tromboză
   c. Secreţie de renină de tumori provenind din celulele juxtaglomerulare
3. Factori mecanici
   a. Coarctaţie de aortă
   b. Hipertrofia musculaturii mediei arteriolare
   c. Creşterea conţinutului de sodiu din peretele arterei
   d. Policitemia
4. Scăderea producţiei de vasodilatatoare
   a. Prostaglandine renale
   b. Dopamină
   c. Kalicreină
   d. Bradichinină
   e. Hormon atrial natriuretic

MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE LA COPIL

Pentru măsurarea tensiunii arteriale la copil se recurge la aceleaşi aparate ca la adulţi, dar uzînd de anumite particularităţi ca:

– manşeta să acopere 2/3 din lungimea braţului;

– lăţimea manşetei va fi de: 3 cm pentru prematuri, 4–5 cm de la naştere la 1 an, 7 cm de la 2–4 ani, 10 cm la 9 ani, 13 cm la 10–14 ani, 15 cm pentru copiii mari şi obezi.

Ca metode de măsurare se recurge la:

– metoda auscultatorie – identică cu cea de la adulţi;

– metoda palpatorie: se fixează manşeta la nivelul braţului după care se reperează pulsul la artera radială. Se umflă manşeta pînă cînd manometrul indică valori tensionale peste cele presupuse după care se decomprimă lent. Perceperea pulsului la nivelul redialei indică presiunea sistolică.

Limitele metodei: a) se poate determina numai presiunea sistolică, adesea cu valoare inferioară celei determinate prin auscultaţie; b) nu dă relaţii privind presiunea distolică; c) pulsul este uneori greu de perceput la copilul mic.

– **Metoda flush:** se fixează manşeta tensiometrului la braţ sau coapsă; se înfăşoară membrul, sub manşetă, cu o bandă de cauciuc elastică, strîns, pentru a realiza o exsanghinare; se umflă manşeta deasupra presiunii sistolice după care se scoate banda de cauciuc membrul rămînînd exsanghinat; se decomprimă lent manşeta şi momentul recolorării membrului corespunde cu presiunea arterială medie;

– **Metoda Doppler** este identică cu metoda auscultatorie, dar în locul stetoscopului se utilizează un transducer ultrasonic, a cărui sensibilitate este mult mai mare decît al stetoscopului.

Uzual presiunea arterială se măsoară la nivelul membrelor superioare. Ca valori normale, după formula lui Pirret, se consideră:

$$TA_{sistolica} = 9 + \frac{virsta}{3};$$

$$TA_{diastolica} = 9 + \frac{virsta}{5};$$

În cazul în care valorile depășesc normalul (tabelul 2) este obligatorie măsurarea presiunii și la nivelul membrelor inferioare.

Tabelul 2

Valorile TA la copii de diferite vîrste în mmHg (după Nadas)

Vîrsta	Tensiunea arterială (mmHg)	
	maxima	minima
nou-născut	80±16	46±16
6 luni–1 an	89±29	69±10
1 an	96±30	66±25
2 ani	99±25	64±25
3 ani	100±25	67±20
4 ani	99±25	65±20
5 – 6 ani	94±14	55± 9
6 – 7 ani	100±15	56± 8
7 – 8 ani	102±15	56± 8
8 – 9 ani	105±16	57± 9
9–10 ani	107±16	57± 9
10–11 ani	111±17	58±10
11–12 ani	113±18	59±10
12–13 ani	115±19	59±10
13–14 ani	118±19	60±10

Pentru măsurarea presiunii la membrele inferioare manșeta tensiometrului se aplică la nivelul coapsei iar auscultația se face la A poplitee. Presiunea înregistrată este cu 10–20 mmHg mai mare decît la membrele superioare.

ETIOLOGIA HTA

Cauzele etiologice ale HTA la copil și adolescent sînt multiple, încadrarea făcîndu-se în baza a trei criterii: a) anamneza, b) examenul clinic și c) investigațiile paraclinice.

Cauzele etiologice (extinse) sînt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Cauzele hipertensiunii arteriale la copil

HTA cu durată scurtă	HTA prelungită
1. Erori de măsurare 2. Modificări fiziologice a) Anxietate b) Cu presiunea a pulsului crescută – Cu ritm cardiac lent (bradicardie sinusală, bloc cardiac) – Patent ductus arteriosus – Fistulă arterio-venoasă – Incompetență aortică – Vasodilatare periferică (tireotoxicoză, anemie) 3. Hipertensiune secundară (cel mai adeseori acută) a) Afecțiuni ale SNC – Meningite și encefalite – Hipertensiune intracraniană – Post traumatism cranian sau operații intracraniene – Poliomielită – Sindrom Guillain-Barre – Disautonomie familială – Stress emoțional puternic b) Dezordini metabolice – Hipernatremie – Hipercalcemie – Porfirie acută intermitentă c) Hipervolemie d) Boli renale acute – Glomerulonefrită acută – Sindrom hemolitico-uremic – Pielonefrită – Tromboză de venă renală – Vasculită – Rejet de transplant renal e) Alte afecțiuni – Displazia bronhopulmonară, leucemie, intoxicație cu mercur, sindrom Stevens-Johnson, disgenezie gonadică, arsuri, hipervitaminoză A și D, rubeolă congenitală, pseudoxantom elastic, enteropatia familială cu pierdere de clor.	1. Hipertensiune endocrină a) Exces de catecolamine – Tumori ce secretă catecolamine: feocromocitom, neuroblastom – Sensitivitate crescută pentru catecolaminele circulante provenite din alimente și sucuri – Medicație simpatomimetică administrată timp indelungat b) Exces de mineralcorticoizi – Adenom producător de aldosteron – Hiperplazie de suprarenală – Hiperplazie de suprarenală cu deficit de 11 β și 17 α hidroxilază c) Exces de glucocorticoizi – Sindromul Cushing – Iatrogen d) Exces de hormoni – Testosteron – Contraceptive cu exces de estrogeni 2. Boli reno-vasculare a) Boli parenchimatoase – GN cronice – Pielonefrita cronică – Rinichi polichistic – Tumori secretoare de renină b) Boli vasculare – Tromboză de venă renală – Stenoză de arteră renală – Compresiune vasculară extrinsecă 3. Vasculară – Coarctație de aortă 4. Intoxicație cronică cu metale grele 5. Hipertensiune esențială

Cauzele etiologice cele mai frecvente, în funcţie de grupa de vîrstă, sînt cuprinse în tabelul 4.

Tabelul 4

Cauzele cele mai frecvente de HTA în funcţie de vîrstă

Grupa de vîrstă	Cauze etiologice
nou-născut	Tromboză de arteră renală Stenoză de arteră renală Malformaţie renală Coarctaţie de aortă Displazie bronhopulmonară
sugar–6 ani	Boli parenchimatoase renale Coarctaţie de aortă Stenoză de arteră renală
6–10 ani	Stenoză de arteră renală Boli parenchimatoase renale Hipertensiune esenţială
adolescent	Hipertensiune esenţială Boli parenchimatoase renale

Frecvenţa şi cauza HTA sub vîrsta de 10 ani este redată în tabelul 5.

Tabelul 5

Frecvenţa şi cauzele HTA la copiii sub zece ani

Frecvenţa %	Sistemul afectat	Afecţiunea
70	Boli parenchimatoase renale	Glomerulonefrita acută Glomerulonefrita cronică Pielonefrita cronică Boala polichistică renală Sindromul hemolitico-uremic Capsulă fibroasă renală (Page Kidney) Tumoră Wilms Rinichi hipoplazic unilateral Hidronefroză Lupus eritematos sistemic Transplantul renal
10	Boli vasculare renale	Stenoză de arteră renală Tromboză de arteră renală Tromboză de venă renală
5	Boli cardiovasculare	Coarctaţie de aortă Artrită Takayasu
3	Boli endocrine	Feocromocitom Neuroblastom Hipertiroidism Hiperplazie congenitală de suprarenală Hiperaldosteronism primar Sindrom Cushing
0,5	Boli ale sistemului nervos central	Hipertensiune intracraniană
0,01	Indusă medicamentos	Medicaţie simpatomimetică
10	Hipertensiune esenţială	

PATOGENIA HTA

Mecanismele patogenetice ale HTA sînt doar în parte cunoscute. În lumina cunoştinţelor actuale se consideră că la apariţia şi perpetuarea HTA pot concura factori multipli, care se întrepătrund şi intercondiţionează.

Cercetările din ultima decadă au atras atenţia asupra unor actualităţi în patogenia HTA:

1. Rolul rinichiului în controlul presiunii arteriale.

Cel puţin 80% din copiii cu HTA sub vîrsta de 10 ani, au ca şi cauză etiologică o afecţiune renală.

Rinichiul intervine în controlul presiunii arteriale pe trei căi:

a) Prin reglarea secreţiei de sodiu şi apă, astfel:

– rinichiul normal răspunde la creşterea aportului de sodiu printr-o eliminare crescută de Na şi apă, fără creşterea valorilor TA;

– rinichiul bolnav (reducerea masei renale, scăderea filtrării glomerulare) nu este capabil să elimine sodiul şi apa şi apare HTA cronică.

În reglarea eliminării de sodiu şi apă un rol important îl joacă factorul natriuretic, care creşte natriureza prin creşterea filtrării glomerulare şi inhibiţia resorbţiei de sodiu la nivel tubular. Aceasta se însoţeşte de scăderea valorilor tensionale;

b) Prin secreţia de renină.

Renina (enzimă) care generează o cascadă de fenomene (fig. 1) care duce la creşterea producţiei de mineral corticoizi şi de aldosteron de către suprarenală mărind presiunea arterială.

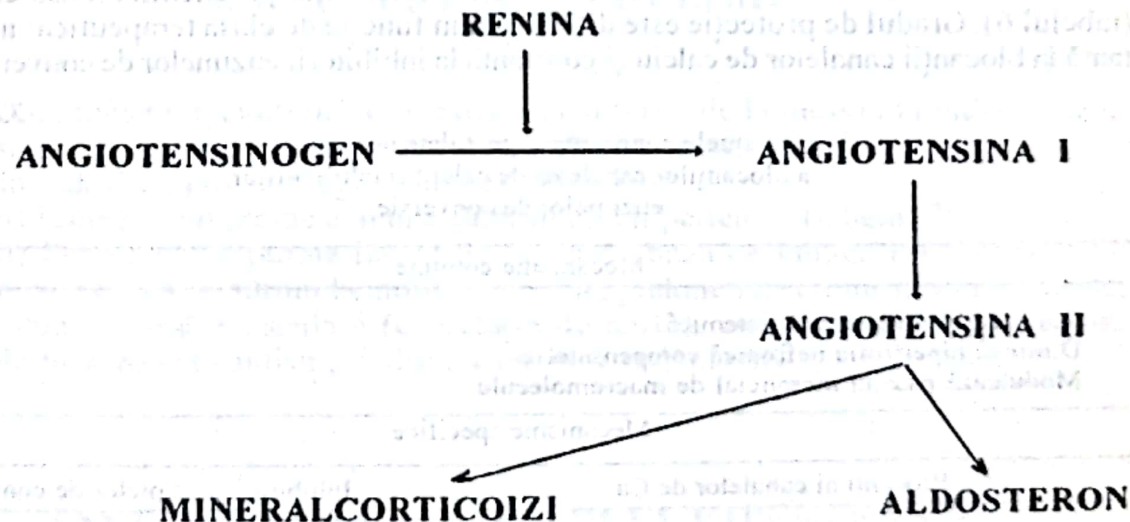


Fig. 1.

c) Producţia de prostaglandine vasodilatatoare.

Este pe deplin dovedit azi că în cursul HTA rinichiul este supus unor alterări ca: vasoconstricţia arteriolelor eferente preglomerulare, hiperplazia musculară şi intimală a arteriolelor interlobulare, degenerescenţă hialină a arteriolelor aferente.

Modificările de ordin morfologic menţionate vor avea consecinţe pe plan funcţional: creşterea presiunii în capilarele glomerulare şi hipertrofia glomerulară.

Relaţia dintre HTA, hiperfiltrarea glomerulară şi glomeruloscleroza renală este prezentată în figura 2.

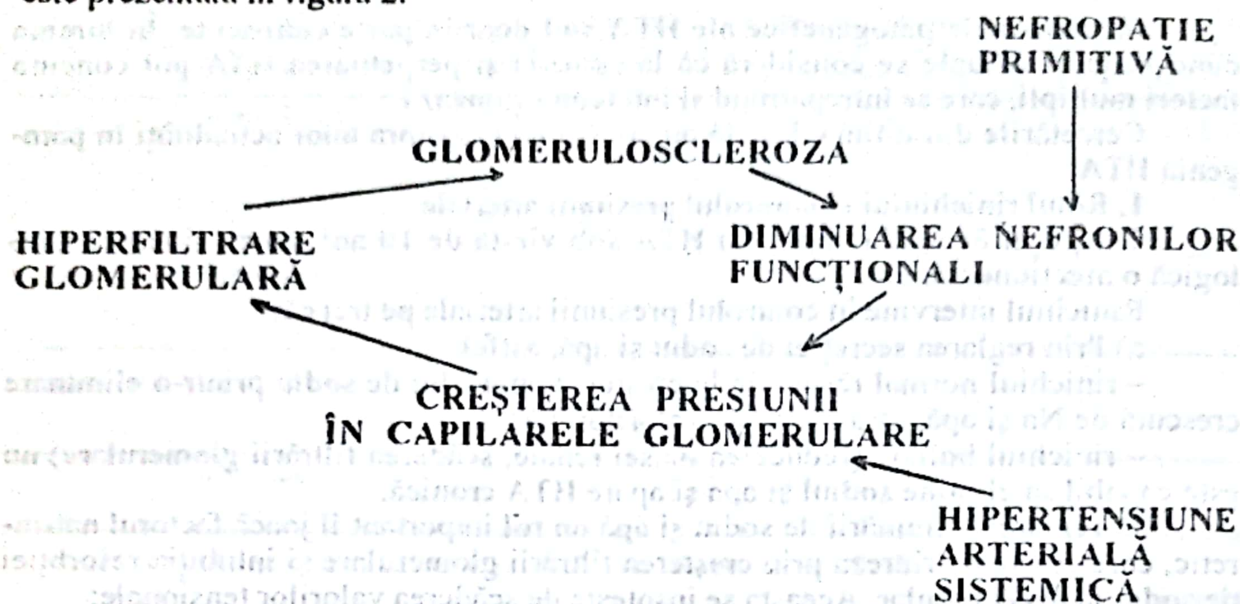


Fig. 2.

Cercetările experimentale pe animale precum şi studiile clinice au dovedit pe deplin rolul protector al medicaţiei hipotensoare, în mod particular a blocanţilor canalelor de calciu şi a inhibitorilor enzimelor de conversie asupra rinichiului, indiferent dacă HTA este esenţială sau cauzată de nefropatie parenchimatoasă cronică (tabelul 6). Gradul de protecţie este diferenţiat în funcţie de clasa terapeutică: inconstantă la blocanţii canalelor de calciu şi constantă la inhibitorii enzimelor de conversie.

Tabelul 6

Mecanismele cunoscute şi postulate nefroprotectoare a blocanţilor canalelor de calciu şi inhibitorilor enzimelor de conversie

Mecanisme comune	
Scad presiunea arterială sistemică Diminuă hipertrofia nefronică compensatorie Modulează pasajul mesangial de macromolecule	
Mecanisme specifice	
Blocanţi ai canalelor de Ca	Inhibitorii enzimelor de conversie
–Diminuă efectul mitogen al produşilor de degradare ai fibrinei şi trombinei – Diminuă activitatea metabolică a nefronilor – Diminuă nefrocalcinoza uremică – Diminuă intrarea intracelulară a calciului indusă de hipertensiune – Captează ionii de superoxid	– Diminuă captarea mesangială de macromolecule şi de celule de inflamaţie – Diminuă efectul prohipertrofic al angiotensinei II asupra celulelor miointimale şi mesangiale – Diminuă scleroza şi sinteza de colagen indus de angiotensină II

2. Rolul sodiului în controlul presiunii arteriale.

Rolul sodiului în controlul presiunii arteriale nu este pe deplin clarificat. Se știe însă că:

– consumul excesiv de NaCl atrage după sine creșterea valorilor tensionale;

– utilizarea în cantități echivalente cu NaCl de citrat de sodiu echimolar nu duce la mărirea volumului plasmatic și nici la creșterea valorilor TA;

– puterea de excreție urinară a Na este limitată la unii indivizi, ducînd la creșteri ale valorilor TA.

3. Rolul obezității.

Se știe că există o relație de proporționalitate între:

– prezența obezității și apariția HTA;

– pierderea în greutate prin regimul alimentar de slăbire și scăderea valorilor tensiunii arteriale.

Obezitatea se însoțește de o retenție de sodiu și apă.

4. Rolul calciului.

Au fost stabilite următoarele corelații:

– între scăderea aportului alimentar de Ca și apariția unor valori tensionale crescute;

– între creșterea aportului alimentar de Ca și diminuarea valorilor tensionale;

– între creșterea calciuriei și creșterea valorilor tensionale;

– efectul benefic al medicației blocante a canalelor de calciu și scăderea valorilor tensionale.

Cercetările recente au emis ca ipoteză că nivelul calciului intracelular reglează eliberarea de renină de către celule juxtraglomerulare.

SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

Simptomatologia clinică este extrem de diferită de la individ la individ, de la total asiptomatică pînă la expresivitatea majoră de criză hipertensivă.

În cadrul simptomatologiei clinice diferențiem:

a) Semne și simptome comune sindromului hipertensiv (tabelul 7).

b) Semne și simptome legate de boala de bază ce induce HTA cum ar fi: bolile renale (GNA, sindrom hemolitico-uremic, pielonefrită cronică, tumori renale, chiste renale), cardiovasculare (coarctație de aortă), endocrine (feocromocitom, neuroblastom, hipertiroidism, sindrom Cushing), boli ale SNC.

INVESTIGAREA BOLNAVULUI HIPERTENSIV

Necesitățile de investigație a bolnavului hipertensiv pot fi mai simple sau mai complexe în funcție de informațiile obținute la anamneză și la examenul clinic. Investigațiile paraclinice pot fi împărțite în examene de rutină și examene de specialitate (tabelul 8).

Tabelul 7

Simptomatologia clinică în sindromul hipertensiv

Asimptomatic	Manifestări comune	Simptome și semne din partea unor organe	Crize hipertensive
Descoperirea HTA este intimplătoare, legat de măsurarea TA	- Cefalee surdă, cu localizare variată, predominent dimineața – Amețeli, acufene – Tulburări vizuale: ceață, fosfene, „muște zburătoare" – Oboseală fizică și intelectuală – Tulburări vasomotorii – Parestezii, furnicături, pareze – Palpitații, dispnee de efort, dureri precordiale – Epistaxis – Hematurie	1. Renale: sete accentuată, poliurie, hematurie, paloare gălbuie a tegumentelor, treptat retenție azotată și insuficiență renală 2. Cardiace: insuficiență cardiacă stingă, insuficiență cardiacă cronică congestivă, tulburări de ritm 3. Cerebrale cu: – hipertensiune intracraniană: cefalee, amețeli, greturi, vărsături, tulburări de echilibru – insuficiență circulatorie cerebrală: spasm, pareze, parestezii, convulsii, comă, hemoragie 4. Oculare: vedere „ca prin ceață", scotoame, cecitate temporară	Encefalopatie hipertensivă

Tabelul 8

Investigarea copilului cu hipertensiune arterială

Examene de rutină	Examene de specialitate
1. Măsurarea corectă a TA – membre superioare – membre inferioare 2. Studiul ascendenței ereditare hipertensive și vasculare – AHC de HTA, accidente vasculare – Testul presor la rece 3. Examen cardio-vascular – auscultația cordului – cercetarea palpatorie a pulsului arterelor periferice – cercetarea auscultatorie a suflului lombar sau paraombilical 5. Aspectul bolnavului (endocrinopatie?) 6. Examenul rinichiului: – diureza pe 24 ore – densitate urinară – proteinurie – sediment urinar – ureea și creatinina serică – filtratul glomerular – urografia i.v. – ecografia renală	1. Aparat cardio-vascular – EKG – Ecografie cardiacă – Examenul radiologic • pedicolul vascular • conturul și cavitățile cordului • arcurile costale – FO 2. Explorarea renală – fluxul plasmatic renal – filtrarea glomerulară – testul la captopril – dozarea reninemiei – nefrograma izotopică – scintigrama renală – testul Howard – arteriografia renală 3. Explorarea endocrină a) Medulosuprarenală – testul la regitină – dozarea catecolaminelor – dozarea acidului vanilmandelic – tomografia computerizată b) Corticosuprarenala – Na și K în sînge și urină – oxi și cetosteroizii în sînge și urină – aldosteronuria

TRATAMENTUL HTA

I. TRATAMENTUL PROFILACTIC

Profilaxia HTA se face prin instituirea unor măsuri primare, secundare şi terţiare.

1. **Profilaxia primară.** Are drept obiectiv depistarea factorilor de risc ai HTA cum ar fi:

– factorul genetic-familial constînd din: antecedente hipertensive, infarcte miocardice, accidente . . . culare cerebrale;
– obezitatea, mai ales de cauză exogenă prin supraalimentaţie;
– consumul crescut de NaCl în cadrul alimentaţiei;
– boli metabolice: hiperlipemie cu dislipemie;
– condiţiile de stress psihic survenite în special pe teren cu labilitate crescută;
– uzul şi abuzul de alcool şi nicotină, întîlnit din ce în ce mai frecvent la vîrsta copilăriei.

În cazul în care se depistează astfel de factori se va milita pentru:
– înlăturarea factorilor de risc;
– educaţia sanitară a copilului şi familiei;
– orientarea şcolară şi profesională.

2. **Profilaxia secundară** constă în:

– corectarea factorilor etiologici în caz de HTA secundară: intervenţii chirurgicale corectoare (.oarctaţie de aortă, stenoză de arteră renală, feocromocitom etc.);
– în HTA primară vor fi urmărite (şi influenţate în măsura posibilului) semnele de visceralizare: rinichi, cord-vase, retină, creier, tratamentul fiind condus şi etapizat în funcţie de aceste modificări.

3. **Profilaxia terţiară.** Se referă la recuperarea bolnavilor ce au suferit deja o complicaţie majoră.

II. TRATAMENTUL CURATIV

Constă din:

1. **Tratament igieno-dietetic cu:**

– regim alimentar:
• regim hiposodat: se limitează aportul de sare la 1,5–2–2,5 g/zi, pîine fără sare, excluderea alimentelor cu conţinut mare de ClNa, a apelor minerale bogate în Na şi medicamentelor ce conţin Na;
• aport lichidian după necesităţi;
• se admite sarea fără sodiu;
• dietă hipolipidică, hipocolesterolică cu controlarea aportului de calorii în caz de obezitate;

• abținerea de la alcool și tutun.
– igienic:
• respectarea orelor de odihnă;
• evitarea eforturilor fizice mari;
• activitate fizică sistematică dar cu evitarea unor eforturi fizice excesive;
• proceduri de relaxare;
• orientarea școlară și profesională.

2. Tratamentul hipotensor:

A. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI

Incidența HTA la nou-născut este apreciat de Academia Americană de Pediatrie la 1–3%.

Cauzele cele mai frecvente la această grupă de vîrstă sînt: tromboza de arteră renală, malformațiile renale, coarctația de aortă, displazia bronhopulmonară.

Simptomatologia clinică este nespecifică și adeseori mascată de alte manifestări.

Medicația și dozele utilizate sînt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9

Medicația utilizată în tratamentul HTA la nou-născut și sugar

Medicamentul	Doza	
	Limite	Medie mg/kg
Clorotiazidă	20 – 50 mg/kg/zi po.	45
Furosemid	1 – 4 mg/kg/zi po, iv	1,5
Hidralazină	1 – 9 mg/kg/zi iv, po	5,7
Methyldopa	5 – 50 mg/kg/zi iv, po	35
Diazoxid	5 mg/kg/zi iv	5
Propranolol	0,5 – 2 mg/kg/zi po	1,65
Nitroprusiat	2,5 – 8 μg/kg/minut iv	
Captopril		
sub 6 luni	0,15 – 0,2 mg/kg/doză po	
peste 6 luni	0,5 – 2 mg/kg/doză po	

– Diureticele sînt utilizate în hipertensiunea medie. Ca efecte secundare apar hipokaliemia și hiponatremia, mai ales la utilizarea furosemidului.

– Hidralazina se preferă în hipertensiunea severă. Ca efecte secundare sînt menționate: vărsăturile, diareea și depresiunea tranzitorie a măduvei hematoformatoare.

– În hipertensiunea dificil controlată sau refractară la tratament se utilizează metildopa sau blocanții β adrenergici. Metildopa poate induce letargie. β blocantele sînt bine tolerate; se evită în caz de insuficiență cardiacă și boli pulmonare întrucît le agravează.

– Cea mai modernă achiziție terapeutică este captoprilul care poate induce însă: hipotensiune, oligurie și tulburări neurologice. Pentru a depista tendința de a realiza aceste complicații se recurge la testul cu captopril la doză de 0,3 mg/kg.

Tabelul 10

Medicația hipotensoare utilizabilă la copil

Medicamentul	Doza în mg/kg		Interval dintre dozare	Intervalul de timp necesar pentru testarea eficienței
	Inițial	Maximă		
Diuretice				
Clorotiazidă	10	40	24	14
Hidroclorotiazidă	0,5	4	24	14
Furosemid	1	8	24	14
Metalazină	0,03	0,2	24	14
Clortalidonă	0,5	1	24	14
Diuretice ce economisesc K				
Spironolactonă	1	3	6–24	14
Triamteren	2	6	12	14
Amiloride	0,1	0,2	24	14
Vasodilatatoare				
Hidralazină	0,5	6	6–12	3–7
Minoxidil	0,1	1,5	12–24	3
Antagoniști α_2 *adrenergici*				
Clonidină	0,005 5 µg/kg	0,003 30 µg/kg	12	3–7
α–metildopa	5	40	8–12*	3–7
Guanetidină	0,1	1	12	7–14
Blocanți β *adrenergici*				
Propanolol	0,5	5	8–12	3–6
Metoprolol	1	5	12–24	7–14
Atenolol	0,5	2	24	3–6
Nadolol	0,5	6	24	3–6
Timolol	0,25	1,5	12	3–6
Labetalol	2	10	8–12	3–6
Blocanți α *adrenergici*				
Prasozin	0,01 10 µg/kg	0,4 400 µg/kg	8–12	3
Trimazosin	1,5	5	12	3
Phenoxibenzamine	1	5	24	14
Blocanți ai canalelor de calciu				
Verapamil	2	6	8	3
Nifedipine	0,15	1	6–8	3
Diltiazem	1	4	6–8	3
Nitrendipine	0,1	1	12–24	3
Inhibitori ai enzimelor de conversie				
Captopril	0,1	6	12–24*	2–3
Enalapril	0,1	1	12–24	2–3
Blocanți adrenergici periferici				
Reserpina	0,02	0,07	24	14
Guanetidina	0,2	3	24	14

* Se crește intervalul cu 50–100% în deficit funcțional renal

B. TRATAMENTUL TENSIUNII ARTERIALE LA COPIL ȘI ADOLESCENT

Tratamentul HTA la această categorie de vîrstă este individualizat în funcție de: etiologie, nivelul reninei, gravitate, etc. Medicația utilizabilă precum și dozele recomandate la copil sînt prezentate în tabelul 10.

Tratamentul hipotensor va fi diferențiat:

a) **În hipertensiunea esențială** (fig. 3).

Se recurge la următoarele etape:

– etapa întîi, de monoterapie, care poate fi realizată cu: agenți blocanți adrenergici, inhibitori ai enzimelor de conversie sau blocanți ai canalelor de calciu. Societatea de cardio. .gie a Academiei Americane de Pediatrie nu recomandă utilizarea de rutină a diureticelor în această etapă din cauza efectelor secundare induse mai ales în tratamentul cronic. Dacă nu se obțin rezultatele scontate în decurs de două săptămîni se trece la etapa următoare;

– etapa a doua de asociere la monoterapie a unui diuretic (observînd și contracarînd efectele secundare ale acestuia);

– etapa a treia, care constă fie în înlocuirea diureticului cu un vasodilatator de tipul hidralazinei sau prasozinului, fie de instituire a unei triple asociații: medicamentul de start + diuretic + vasodilatator;

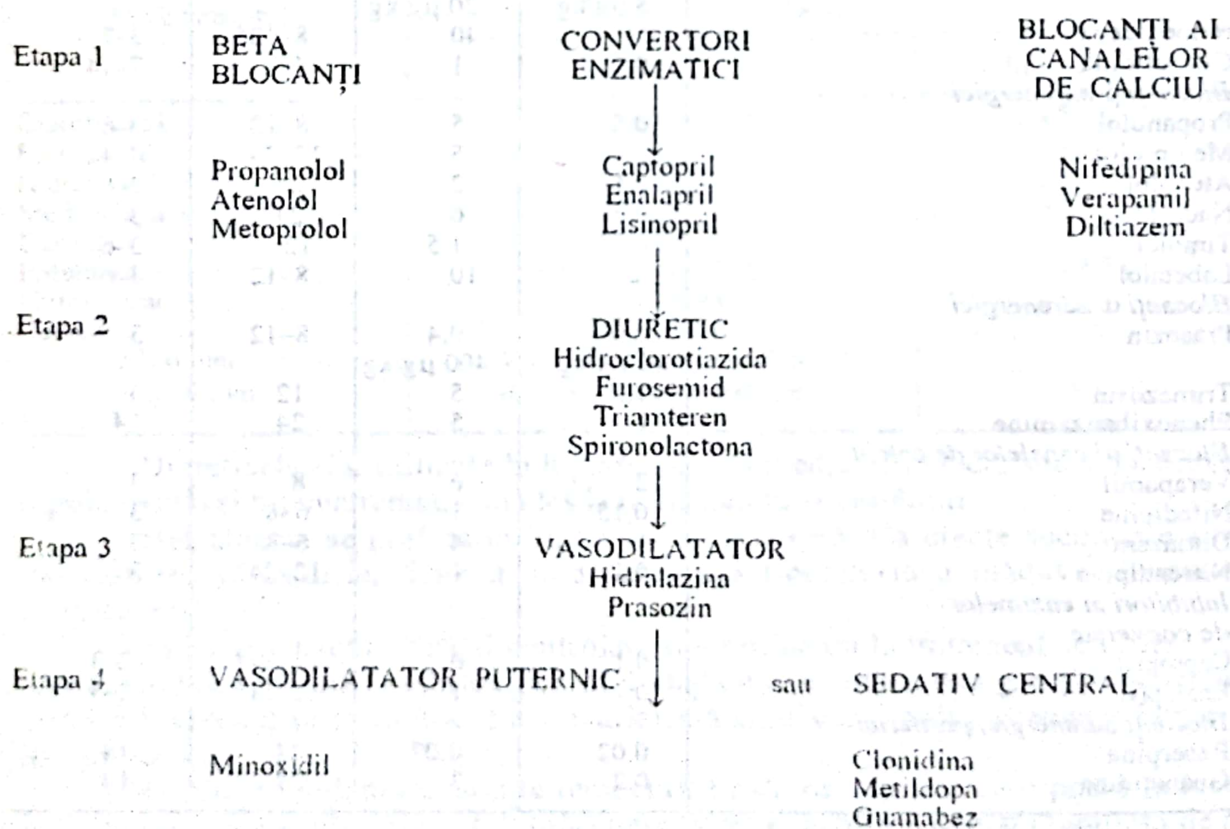


Fig 3.

– etapa a patra, care se adresează hipertensiunilor greu de controlat sau rebele la medicația anterioară și care constau în vasodilatator puternic de tipul minoxidilului care să înlocuiască vasodilatatorul din etapa a 3-a, sau asociația minoxidil + medicație cu efect central de tipul guanetidinei.

Orientarea terapiei cu hipotensoare în funcție de nivelul reninei plasmatice, are la copil o valoare mai redusă date fiind dificultățile de interpretare a acesteia. Dintre aceste dificultăți menționăm:

– la nou-născut și sugar renina poate fi crescută în stări ca: sindromul de detresă respiratorie, afecțiuni pulmonare severe, afecțiuni renale acute sau cronice;

– la copilul mic pot exista niveluri normale ale reninemiei în hipertensiunile reno-vasculare.

Nivelul reninemiei poate orienta opțiunea pentru medicația hipotensoare la copilul mare și adolescent astfel:

– reninemie scăzută: diuretic, blocanți ai canalelor de calciu, blocanți α adrenergici;

– reninemie crescută: triplă asociație vasodilatator + blocant alfa adrenergic + diuretic.

b) În hipertensiunea din insuficiența renală tratamentul este, de asemenea, etapizat, (fig. 4) după cum urmează:

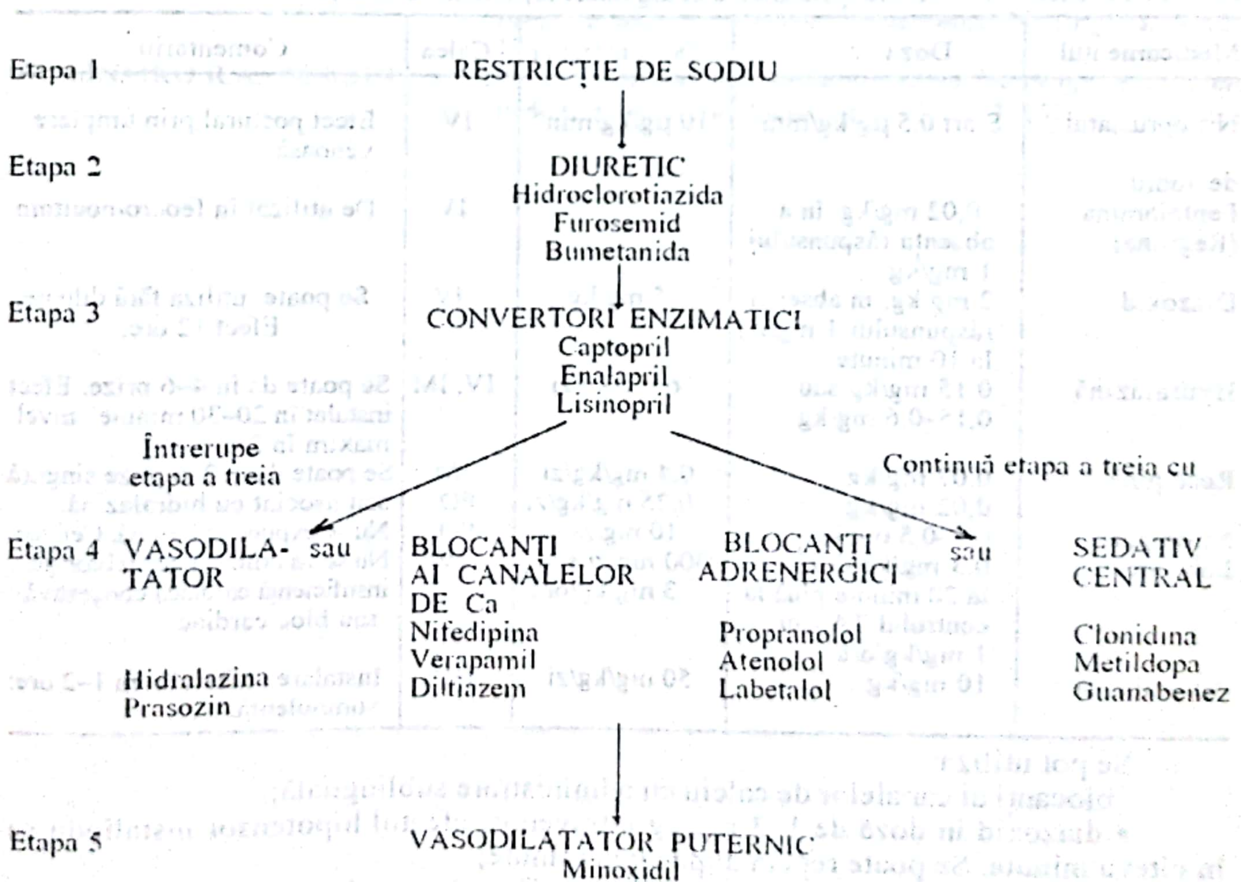


Fig. 4

– etapa întîi constă din restricţie de sodiu;
– etapa a doua incumbă asocierea unui diuretic;
– etapa a treia, asocierea la măsurile din etapa întîia şi a doua a inhibitorilor convertorilor enzimatici;
– etapa a patra constă:
• fie în renunţarea la medicaţia primelor trei etape şi trecerea la vasodilatatoare sau blocanţii canalelor de calciu;
• fie la asocierea la medicaţia primelor trei etape a blocanţilor beta adrenergici sau agenţilor centrali;
– etapa a cincea, utilizarea minoxidului este foarte eficientă privind vasodilataţia, dar se însoţeşte de efecte secundare redutabile (hirsutism, retenţie de lichide, tahicardie). De aceea nu este un medicament recomandat pentru o perioadă îndelungată, ci numai în caz de HTA necontrolabilă prin alte mijloace, sau pînă la nefrectomie ori intervenţii reparatorii asupra arterei renale.

c. **Encefalopatia hipertensivă,** urgenţă majoră, cu risc vital necesită instituirea unor măsuri terapeutice de mare urgenţă (tabelul 11) şi de imediată eficienţă.

Tabelul 11

Medicaţia utilizată în urgenţele hipertensive la copil

Medicamentul	Doza	Doza maximă	Calea	Comentariu
Nitroprusiatul de sodiu	Start 0,5 μg/kg/min	10 μg/kg/min	IV	Efect postural prin umplere venoasă
Fentolamina (Regitina)	0,02 mg/kg, în a absenţa răspunsului 1 mg/kg		IV	De utilizat în feocromocitom
Diazoxid	2 mg/kg, în absenţa răspunsului 1 mg/kg la 10 minute	5 mg/kg	IV	Se poate utiliza fără diluare. Efect 12 ore.
Hydralazină	0,15 mg/kg sau 0,15–0,6 mg/kg	6 mg/kg/zi	IV, IM	Se poate da în 4–6 prize. Efect instalat în 20–30 minute, nivel maxim în 2 ore.
Reserpină	0,07 mg/kg 0,02 mg/kg	0,4 mg/kg/zi 0,25 mg/kg/zi	IM PO	Se poate da în 2–6 prize singură sau asociat cu hidralazină.
Nifedipină	0,2–0,5 mg/kg	10 mg/zi	PO	Nu se expune la lumină. Cefalee.
Labetalol	0,3 mg/kg/doză la 20 minute pînă la controlul TA sau 1 mg/kg/oră	300 mg/zi sau 3 mg/kg/oră	IV	Nu se va utiliza în astm bronşic, insuficienţă cardiacă congestivă sau bloc cardiac
α-metildopa	10 mg/kg	50 mg/kg/zi	IV	Instalarea efectului în 1–2 ore; somnolenţă.

Se pot utiliza:
· blocanţi ai canalelor de calciu cu administrare sublinguală;
• diazoxid în doză de 1–3 mg/kg intravenos, efectul hipotensor instalîndu-se în cîteva minute. Se poate repeta după cinci minute;
• în encefalopatia hipertensivă din insuficienţa renală cronică se injectează intravenos labetalol în doză de 0,25 mg/kg în decurs de două minute sau se administrează în perfuzie endovenoasă în doză de 1 mg/kg/oră, maximum 3 mg/kg/oră fără a depăşi 300 mg/zi.

BIBLIOGRAFIE

1. ADELMAN R.D., *Neonatal hypertension.* Pediatr. Clin. North Amer.,1978, 25, 99–110.
2. BALFE W.J., RANCE P.C., *Recognition and management of hypertensive crises in chilhood.* Pediatr. Clin. North Amer.,1978, 25, 159–174.
3. CHAUVEAU D., MARTINEZ F., *Le traitement de l'HTA est-il nephroprotecteur? Des effets peut-etre differents selon la classe d' anti-hypertensurs.* Rev. Prat.,1993, 43, 2, 187–191.
4. HANNA D.J., CHAN M.C.J., GILL R.J., *Hypertension and the Kidney*, Pediatrics,1991, 118, 3, 327–340.
5. HOFFMAN E.I.J., *Systemic arterial hypertension* pag. 1438–1446 in Rudolph's Pediatrics 19th edition. Rudolph M.A., Hoffman E.I.S., Rudolph D.C., Appleton & Lange Norwalk, Conecticut/San Mateo, California, 1991.
6. KILCOYNE M.M., *Natural history of hypertension in adolescente.* Pediatr. Clin. North Amer., 1978, 25, 47–54.
7. KLAHAR S., SCHREINER G., ICHIKAWA I., *The progression of renal disease.* N. Engl. J. Med., 1988, 318, 1657–1666.
8. KURTZ T.W., HAMOUCHI A.A., MORRIS R.C.Jr., *Salt sensitive esential hypertension in men: is the sodium ion alone important.* N. Engl. J. Med., 1987, 317, 1043–1048.
9. NEW I.M., LEVINE S.L., *Adrenocortical hypertension.* Pediatr. Clin. North Amer., 1978, 25, 67–82.
10. ROCCHINI A., KEY J., BONDIE D. et al., *The effect of weight loss an the sensitivity of blood pressure sodium in obese adolescents.* N. Engl. J. Med., 1989, 321, 580–585.
11. SINAIKO R.A., MIRKIN L.B., *Clinical pharmacology of antihypertensive drugs in children.* Pediatr. Clin. North Amer., 1978, 25, 137–158.

PROGRESE ÎN ELECTROSTIMULAREA CARDIACĂ PERMANENTĂ

Prof. dr. C. STREIAN
Dr. MEDA STREIAN
Clinica de cardiologie
UMF Timişoara

Pacingul cardiac permanent reprezintă un progres terapeutic considerabil care permite prelungirea vieţii şi ameliorarea funcţională a multor pacienţi. Era pacemakerilor implantabile a început în 1958, cînd Senning şi Elmqvist implantează un pacemaker pacientului Arnold Larson (1).

La începutul anilor '80, principalele indicaţii ale implantului de pacemaker, făcînd abstracţie de modul de stimulare, erau:

1) bradicardiile simptomatice documentate;

2) simptome induse de bradicardii paroxistice;

3) pacienţi asimptomatici care prezentau bradicardie sau tulburări de conducere AV (fig. 1).

Progresele obţinute în acest domeniu permit o optimizare a indicaţiilor implantului de pacemaker în sensul că în afara controlului episoadelor sincopale în cazurile cu bradiaritmii simptomatice, pacingul cardiac permanent permite ameliorarea performanţei cardiace. Modalităţile de ameliorare a performanţei cardiace, care în acelaşi timp reprezintă şi progrese în acest domeniu, sînt: a) programabilitatea; b) pacingul bicameral şi c) pacingul cardiac cu frecvenţă variabilă. Pe de altă parte, în afara restabilirii activităţii hemodinamice normale, sau aproape normale, la repaus

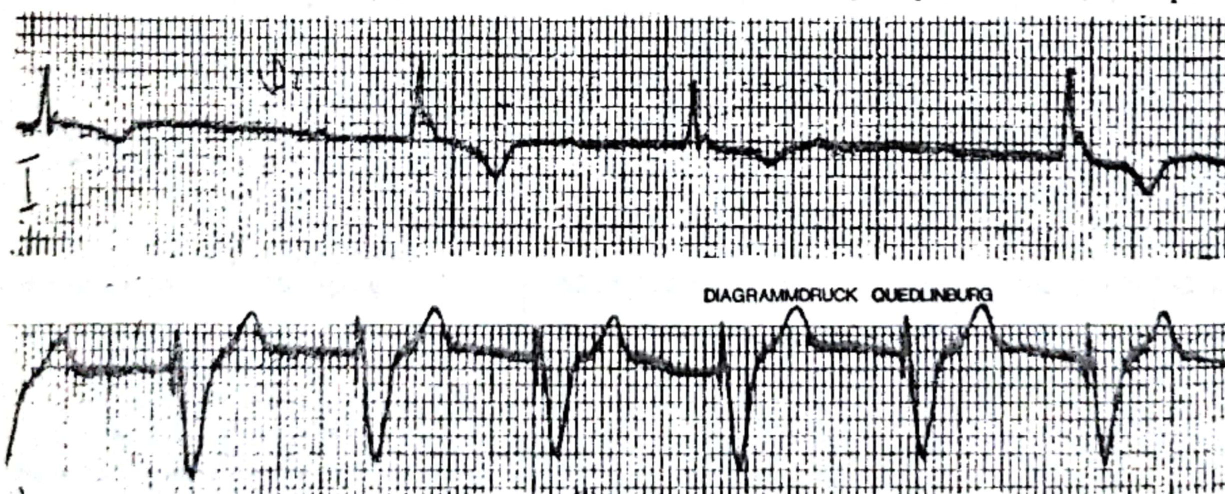


Fig. 1. Bloc AV de gradul III, infrahisian (sus) la un pacient cu crize sincopale. Ritm ventricular stimulat în modul VVI (jos).

şi efort, există posibilităţi tehnice de control a tahiaritmiilor prin electrostimulare, conversia electrică a unor tahiaritmii şi defibrilare. Aceste ultime aspecte nu fac obiectul acestui capitol.

Modalităţile actuale şi funcţiile unui pacemaker implantat sînt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Codificarea pacingului cardiac după NASP (North American Society of Pacing and Electrophysiology)

Locul stimulării (camera)	Locul detectării (sensing)	Răspunsul la detectare (sensing)	Programarea	Funcţia antitahicardică
O = nici una	O = nici una	O = fără răspuns	O = neprogramabil	O = fără
A = atriu	A = atriu	T = triggered	P = programare simplă	P = pacing (antitahicardic)
V = ventricul	V = ventricul	I = inhibited	M = multiprogramabil	S = SOC
D = ambele (A + V)	D = dual (A + V)	D = dual (T + I)	C =	D = dual (P + S)
			R = modularea frecvenţei	
S = single (A sau V)	S = single (A sau V)			

Prima poziţie desemnează camera de stimulare: V = ventricul, A = atriu, D = atît atriu cît şi ventricul, S = ambele camere (A sau V), conform programării. A doua poziţie desemnează camera de detecţie (sensing) a activităţii electrice a inimii: O = nici una (stimularea parasistolică). A treia poziţie indică modul de răspuns la funcţia de sensing: I = inhibited, T = triggered, D = dual (I sau T), O = nici una. Poziţiile patru şi cinci prezintă funcţiile adiţionale: P = posibilitatea de programare (unu sau doi parametri), M = multiprogramabilitate (trei sau mai mulţi parametri), R = posibilitatea de variaţie a frecvenţei conform senzorului.

Astfel, pacingul cardiac permanent poate fi unicameral (ventricular sau atrial), cu sau fără frecvenţă variabilă (AAIR, VVIR) sau bicameral, care la rîndul său poate fi cu frecvenţă variabilă (DVIR, DDIR, DDDR). Aceste realizări tehnice au deschis posibilitatea unei indicaţii optime, individualizate de pacing cardiac permanent.

INDICAŢIILE PACINGULUI CARDIAC PERMANENT

Indicaţiile pacingului cardiac permanent sînt prezentate în tabelul 2 (după AHA and American College of Cardiology).

Tabelul 2

Indicaţiile implantului de pacemaker

1. Stimularea în blocul AV secundar la adulţi

Clasa 1

A. Bloc AV total, permanent sau intermitent, la orice nivel anatomic, asociat cu 1) tahicardie simptomatică; 2) insuficienţă cardiacă congestivă; 3) situaţii ce necesită medicaţie pentru suprimarea automatismului de scăpare; 4) asistolie peste 3 sec. sau mai lungă sau o frecvenţă de scăpare sub 40 /min. la pacienţi asimptomatici
B. Bloc AV gradul doi, permanent sau intermitent, indiferent de sediul blocului, cu bradicardie simptomatică
C. Fibrilaţie sau flutter atrial, tahicardie supraventriculară cu bloc AV total sau avansat, bradicardie şi orice altă condiţie descrisă la punctul A (bradicardia să nu fie secundară medicaţiei).

Clasa 2

A. Bloc AV total asimptomatic, permanent sau intermitent, la orice nivel anatomic, cu frecvenţă ventriculară de 40/min.
B. Bloc AV gradul doi, tip II asimptomatic (permanent sau intermitent)
C. Bloc AV gradul doi, tip I asimptomatic, intra- sau infrahisian

Clasa 3

A. Bloc AV gradul unu
B. Bloc AV gradul doi, tip I asimptomatic, suprahisian

2. Stimulare după infarctul miocardic

Clasa 1

Bloc AV gradul doi sau total persistent după infarct miocardic acut (aproape întotdeauna infarctul miocardic anterior)

Clasa 2

A. Bloc AV gradul unu persistent cu bloc de ramură, nedocumentat anterior
B. Bloc AV avansat tranzitor asociat cu bloc de ramură

Clasa 3

A. Tulburări de conducere AV tranzitorii, fără defecte de conducere intraventriculară
B. Bloc AV tranzitor în prezenţa unui hemibloc stîng anterior izolat
C. Hemibloc stîng anterior dobîndit, fără bloc AV

3. Stimulare în blocul cronic bi- sau trifascicular

Clasa 1

A. Bloc bifascicular cu bloc AV total intermitent asociat cu bradicardie simptomatică
B. Bloc bifascicular cu bloc AV gradul doi tip II intermitent, simptomatic

Clasa 2

A. Bloc bifascicular sau trifascicular cu bloc AV gradul doi tip II intermitent, asimptomatic
B. Bloc bifascicular sau trifascicular cu sincopă de cauză necunoscută, fără documentare de bloc total AV

Clasa 3

A. Blocuri fasciculare fără bloc AV sau simptome
B. Blocuri fasciculare cu bloc AV gradul unu asimptomatic

4. Stimularea în disfuncţiile nodului sinusal

Clasa 1

Disfuncţia de nod sinusal cu bradicardie simptomatică (uneori secundară medicaţiei de durată cu antiaritmice în doze strict necesare)

Clasa 2

Disfuncţia de nod sinusal apărută spontan sau secundară medicaţiei, cu frecvenţă ventriculară sub 40/min, fără documentaţia clară a asocierii simptomatologiei cu bradicardia actuală.

Clasa 3

A. Disfuncţia de nod sinusal asimptomatică
B. Disfuncţia de nod sinusal cu simptome sugestive pentru bradicardie dar cu documentaţia clară că nu se asociază cu o frecvenţă scăzută

5. Stimularea în hiperreflectivitatea sinocarotidiană

Clasa 1

Sincopă recurentă determinată de evenimente ce stimulează sinusul carotidian, cu pauză 3 sec. la masajul sinocarotidian

Clasa 2

Sincopă recurentă fără eveniment provocator evident şi cu răspuns cardioinhibitor

Clasa 3

A. Pacienţi asimptomatici cu răspuns cardioinhibitor la masajul sinocarotidian
B. Simptome vagi (vertij) şi răspuns cardioinhibitor la masajul sinocarotidian
C. Pacienţi simptomatici cu răspuns vasodepresiv la stimularea sinusului carotidian

Clasa I include pacienţii cu indicaţie majoră de implant de pacemaker: blocul AV complet, blocul AV de gradul II (intra şi infrahisian), fibrilaţia atrială cu bloc AV, blocul bifascicular, sick sinus syndrome (SSS) simptomatic, sincopa sinocarotidiană (forma cardioinhibitorie).

În *clasa II* sînt cuprinşi pacienţii cu afecţiuni care, în general, indică implantul de pacemaker dar necesitatea actuală a efectuării lui este controversată: blocul AV complet asimptomatic (blocul AV congenital), blocul AV de gradul II tip doi asimptomatic, blocul AV de gradul I (perioade Wenkebach) asimptomatic (intra sau infrahisian), blocul AV de gradul I persistent cu tulburări de conducere intraventriculare, blocul AV tranzistor avansat cu bloc de ramură, blocul bifascicular cu bloc AV intermitent sau sincope, SSS simptomatic, hiperreflectivitate sinocarotidiană (cardioinhibitorie).



Fig. 2. Hiperreflectivitate sinocarotidiană forma cardioinhibitorie, simptomatică (sincope majore). Masajul sinocarotidian este urmat de pauză sinusală (s). MSC = masajul sinusului carotidian.

Clasa III se referă la condiţii patologice în care nu se indică implantul de pacemaker. Acestea sînt: blocul AV de gradul I şi gradul II (suprahisian), blocul AV tranzitor, cu sau fără tulburări de conducere intraventriculare, blocul fascicular asimptomatic, SSS şi hiperreflectivitatea sinocarotidiană asimptomatică.

Pe baza experienţei personale subliniem două particularităţi ale implantului de pacemaker: blocul AV congenital de gradul III şi sincopa sinocarotidiană. În cazurile de bloc AV congenital asimptomatic indicaţiile de implant de pacemaker cuprind: bradicardie persistentă (sub 50 bpm /24 ore), frecvenţa cardiacă nemodificată de efort (sau puţin modificată), perioade prelungite de „sleep asystole" (bloc joncţional de ieşire), cardiomegalie cu afectarea performanţei ventriculului stîng (ECO), hipertrofia atrială stîngă şi durata complexului QRS>0,12 s.

Atît din datele din literatură cît şi din experienţa personală, pacienţii cu bloc AV congenital asimptomatici cu extrasistole ventriculare la efort (Lown III) prezintă riscul morţii subite şi au indicaţie de implant de pacemaker (9).

Sincopa sinocarotidiană se datorează hiperreflectivităţii sinusului carotidian care are trei forme: cardioinhibitorie (pauză sinusală 3 secunde spontan sau la masajul sinocarotidian), forma vasodepresoare (scăderea presiunii arteriale sistolice cu cel puţin 50 mm Hg) şi forma mixtă (fig. 2).

Pînă în prezent relaţia dintre SSS şi hiperreflectivitatea sinocarotidiană nu a fost stabilită cu certitudine. Pe de altă parte, pacienţii cu forma vasodepresoare a sincopei sinocarotidiene continuă să rămînă simptomatici chiar după implantul de pacemaker, indiferent de modul de stimulare.

În experienţa noastră, sincopa sinocarotidiană poate fi izolată sau poate fi asociată cu SSS. Această diferenţiere este importantă deoarece pacienţii din prima categorie beneficiază de terapie specifică prin glomectomie (10), în timp ce pacienţii cu SSS au indicaţie de implant de pacemaker. Pentru diferenţierea sindromului de hiperreflectivitate sinocarotidiană de SSS, cu valoare diagnostică s-au dovedit a fi: frecvenţa cardiacă de efort, frecvenţa cardiacă intrinsecă obţinută la 5–20 minute după blocajul sistemului autonom (Atropină 0,04 mg/kg

+ Propanolol 0,2 mg/kg), frecvența cardiacă intrinsecă predictibilă (118,1– (0,57 × vîrsta)), cronotropia autonomă (procentul în minus sau în plus al frecvenței cardiace intrinseci actuale față de cea predictibilă), timpul de recuperare corectat al nodului sinusal (determinat prin electrostimulare atrială sau esofagiană), timpul de conducere sino-atrială (după Narula).

Pacienții cu sindrom de hiperreflectivitate sinocarotidiană reproduc criteriile de încadrare la masajul sinusului carotidian dar nu prezintă modificări ale parametrilor electrofiziologici ai nodului sinusal (timpul de recuperare corectat, timpul de conducere sinoatrială, cronotropia autonomă). Se înțelege că pacienții cu hiperreflectivitate sinocarotidiană (în special forma vasodepresoare) asociată cu SSS, beneficiază atît de glomectomie cît și de implant de pacemaker (10).

Indicația pentru implantul unui anumit tip de pacemaker, prin care se urmărește realizarea unor condiții hemodinamice normale sau aproape normale prin aplicarea progreselor din acest domeniu (programare, stimulare bicamerală, răspuns variabil), nu se face decît după un examen clinic complet al bolnavului și un studiu electrofiziologic prealabil.

DATALE EXAMENULUI CLINIC

Anamneza (pacientului și a anturajului) bine diriijată este de o importanță deosebită: precizează simptomatologia, severitatea episoadelor sincopale, asocierea sau nu cu traumatisme, durata, momentul apariției și caracterul recurent, circumstanțele apariției și prezența sau absența fenomenelor prodromale.

Traseul ECG are o semnificație relativă atunci cînd evidențiază un bloc de ramură, absența intermitentă a undei P (cu condiția eliminării extrasistolelor atriale blocate) sau un bloc AV gradul doi, tip Mobitz II (se diferențiază de extrasistolele hisiene mascate). Semne ECG cu valoare diagnostică indiscutabilă sînt blocurile de ramură stîngă și blocurile bifasciculare, mai ales cînd traseele succesive evidențiază caracterul progresiv al acestor tulburări de conducere. Trebuie amintit însă că un traseu ECG normal nu infirmă existența disfuncțiilor sinusale paroxistice sau a blocurilor AV paroxistice.

Contextul în care apare afecțiunea: teren (vîrstă, speranța de viață în funcție de patologia asociată), riscuri particulare legate de episoadele sincopale (profesiune, conducerea automobilului), mediu (habitat, anturaj).

În cursul anamnezei se ține cont și de alte cauze posibile cardiovasculare sau extracardiace ale simptomatologiei.

La sfîrșitul anamnezei medicul este în măsură să ia o decizie: stimularea de urgență în crizele Adams-Stokes tipice cu bloc de ramură stîngă sau bifascicular sau, dimpotrivă, expectativa în cazul pacienților tineri cu episoade lipotimice pe fond vagal. Cel mai frecvent, însă, argumentele clinice sînt nerelevante (colaborare dificilă, ECG normal sau cu anomalii banale) și în acest caz se recurge la explorările electrofiziologice endocavitare.

Examenul clinic, ECG de repaus și monotorizarea ECG de tip Holter, sînt completate cu studii electrofiziologice, ECG de efort și electrostimularea cardiacă tranzitorie.

Electrocardiograma de efort la pacienți în ritm sinusal și efort maximal și monitorizarea ECG de tip Holter cu variația frecvenței cardiace de repaus între 60–100 bpm, permit afirmarea competenței atriale și indicația pentru stimularea atrială cu folosirea undei P ca trigger.

Studiile electrofiziologice includ plasarea unui electrod în atriul drept superior (pentru stimularea tranzitorie), un electrod quadripolar pentru înregistrarea electrogramei hisiene și un electrod la nivelul ventriculului drept (pentru stimularea programată). Timpii de conducere AV și VA se determină prin creșterea frecvenței de stimulare la nivel atrial pînă la 156–200 bpm și în ritm spontan imediat după stimularea la nivel ventricular. Perioadele refractare a nodului AV și sistemului His-Purkinje se determină după metoda standard (4, 7). Alături de parametrii electrofiziologici menționați la evaluarea nodului sinusal, studiile electrofiziologice permit afirmarea SSS (timpul de recuperare a nodului sinusal, cronotropia autonomă) și prezența sau absența tulburărilor de conducere AV.

ELECTROSTIMULAREA CARDIACĂ FIZIOLOGICĂ

În condiții normale și repaus, sincronizarea contracției atriale la contracția ventriculară contribuie cu pînă la 30% la realizarea debitului cardiac. Astfel, pacingul fiziologic poate fi unicameral (AAI, AAT) sau bicameral (VAT, DDD), la care se poate asocia variația frecvenței în funcție de activitatea fizică.

Electrostimularea cardiacă fiziologică și mai ales în forma ei cu frecvență variabilă și în absența altor factori care afectează performanța cardiacă, realizează condiții hemodinamice apropiate de cele normale (3, 7).

PROGRAMABILITATEA

Programarea reprezintă posibilitatea neinvazivă de modificare a funcțiilor unui pacemaker, pre-, intra- și postimplantare. Astfel, metoda poate fi utilizată ca mijloc de diagnostic, mijloc terapeutic sau ambele. O programare minimă include trei parametri: voltajul, sensingul și frecvența de stimulare. Posibilitățile oferite de stimulatoarele multiprogramabile sînt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Posibilităţi multiple de programare a pacemakerelor
(După Braunwald, modificat)

Parametru	Variaţia	Scop
Frecvenţă	creştere	Optimizarea debitului cardiac, sistarea tahiaritmiilor, adaptarea necesităţilor pediatrice, testarea conducerii AV cu pacemaker AAI Confirmarea capturii atriale în stimularea AAI prin observarea variaţiei concomitente a frecvenţei ventriculare
	reducere	Stabilirea frecvenţei spontane, adaptarea frecvenţei sub pragul anginos, asigurarea ritmului sinusal normal şi păstrarea conducerii atriale, testarea funcţiei de sensing
Stimul	creştere	Adaptarea la pragul de stimulare
	reducere	Testarea pragului de stimulare, economisirea bateriei, reducerea stimulării extracardiace (muşchi pectoral, diafragm), evaluarea ritmului spontan
Sensitivitate	creştere (reducere valorică)	Detecţia potenţialelor ECG slabe (P şi QRS)
	reducere (creştere valorică)	Testarea pragului de detecţie, evitarea detecţiei undei T sau postpotenţialelor (stimulare VVI), a semnalelor extracardiace (miopotenţiale)
Perioadă refractară	creştere	Diminuarea detecţiei QRS (stimulare AAI), undei T sau postpotenţialelor (stimulare VVI)
	reducere	Creşterea detecţiei QRS (stimulare VVI), detectarea complexelor ventriculare precoce
Histereză		Menţinerea conducerii atriale
Polaritate	conversia la modul unipolar	Amplificarea semnalului pentru detecţie în cazul stimulării bipolare slabe, compensarea temporară a fracturii unuia din electrozi
	conversie la modul bipolar	Evitarea interferenţei electromagnetice sau cu miopotenţiale, evaluarea oversensing-ului, eliminarea stimulării extracardiace
Mod	VVT/AAT	Studii electrofiziologice neinvazive, terminarea unei tahiaritmii prin reintrare, prevenirea inhibiţiei pacemakerului unipolar prin interferenţă extracardiacă, evaluarea oversensingului prin „marcarea" semnalelor sesizate.
	VOO/AOO	Prevenirea inhibiţiei stimulatorului prin interferenţă, cînd nu este disponibil sau de dorit modul VVT/AAT

Experienţa clinică a dovedit că posibilităţile programării funcţiilor unui pacemaker implantat (frecvenţa, sensing, voltajul, durata impulsului etc.) reduc intervenţiile secundare, cresc eficienţa şi longevitatea bateriilor (2, 6, 11).

Din 421 implante de pacemaker, unicamerale, efectuate în Centrul de Implant al Clinicii de Cardiologie din Timişoara, pînă în 1992 numai 150 au fost programabile (8). Din experienţa cumulată pe plan mondial, pentru siguranţa pacienţilor nu se recomandă implantarea unui pacemaker neprogramabil, fie uni- sau bicameral. Studii comparative documentează superioritatea stimulării în modul VVIM faţă de VVI (6) (fig. 3).

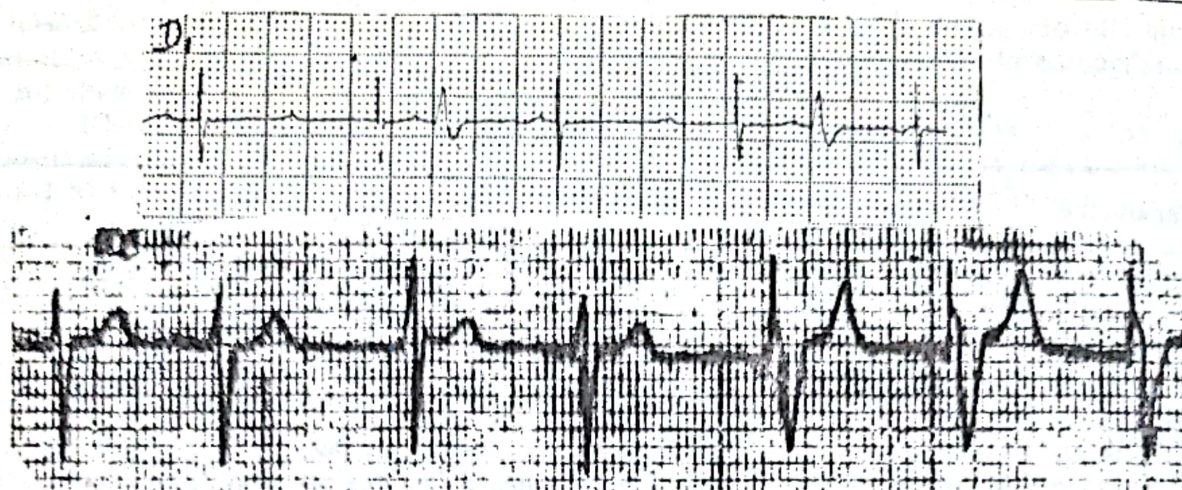


Fig. 3 Ritm ventricular stimulat în modul VVIM cu deficit de stimulare (sus). Prin reprogramarea voltajului de la 5,3 V la 7,8 V, a sensingului de la 2,4 mV se restabileşte eficienţa stimulării, evidenţiată la masajul sinusului carotidian (jos).

Programarea se realizează cu ajutorul unui dispozitiv manual care se poziţionează pe piele, deasupra stimulatorului. Programatorul este prevăzut cu teste prin intermediul cărora medicul realizează modificările de program. Dispozitivul implantat trebuie interogat prin telemetrie, apoi se realizează programarea. Acest procedeu reduce riscul greşelilor de programare. Transferul semnalelor spre stimulatorul implantat se realizează radiotelemetric sau electromagnetic, sub forma unei succesiuni de semnale codate precis pentru fiecare intervenţie de programare. De cele mai multe ori aparatul de programare este astfel conceput încît să primească semnalul de recunoaştere din partea stimulatorului, ceea ce diminuează posibilitatea unei „false programări" prin semnale electromagnetice din mediu.

Programarea frecvenţei. Ritmul de bază la majoritatea stimulatoarelor este de 72 b/min. Există însă situaţii care necesită modificări ale frecvenţei de stimulare, în sensul unei creşteri sau scăderi. Reglarea stimulării la frecvenţă superioară frecvenţei de bază este utilă la pacienţii care au prezentat sincopă prin desincronizarea repolarizării cu episoade de „torsade de pointes". Aceste tulburări de ritm survin în cursul bradicardiilor accentuate, creşterea ritmului cardiac putînd preveni recidivele. O stimulare rapidă în primele ore după implant este necesară în unele cazuri pentru prevenirea aritmiilor. Există cazuri cînd stimularea rapidă este utilizată pentru prevenirea extrasistolelor ventriculare în cursul unei operaţii cardiace sau în cazul unui infarct miocardic acut sau vechi.

În pediatrie programarea unei frecvenţe superioare prezintă diferite aspecte: un ritm de stimulare adecvat este important în cazul unei bradicardii prin bloc congenital simptomatic, care a necesitat implant de pacemaker. În cazul unui bloc apărut în urma unei intervenţii chirurgicale corectoare, alegerea ritmului cardiac adecvat este fundamentală.

Programarea unei frecvenţe scăzute se realizează mai ales la pacienţii cu angină pectorală care suportă greu frecvenţele în jur de 70 b/min. Aceste cazuri sînt dificil de pus în evidenţă, durerea anginoasă fiind înlocuită de o jenă retrosternală greu de definit şi permanentă, care dispare în cîteva zeci de minute după încetinirea

ritmului de stimulare. Reglarea stimulării la ritmuri lente se utilizează de asemenea în cazul pacienților cu bradicardie de lungă durată, datorate unor blocuri AV congenitale sau dobîndite, asimptomatice. În aceste cazuri o stimulare prea rapidă va fi greu suportată, cu senzație de căldură la nivelul feței, de rău, dispnee etc. Ritmul nu trebuie să fie prea lent, o frecvență ușor superioară celei anterioare fiind suficientă pentru a aduce bolnavului o senzație de confort cu dispariția asteniei, ameliorarea vederii, puterii de concentrare.

O problemă particulară o constituie bradicardiile sinusale și alte sindroame aritmice atriale cînd o stimulare ventriculară prea rapidă poate duce la apariția așa-numitului „sindrom de pacemaker" prin stimularea atrială retrogradă. În acest caz trebuie găsit un ritm de compromis, astfel încît nodul sinusal să poată prelua stimularea cardiacă, iar ritmul ventricular să nu scadă prea mult debitul cardiac. Această problemă de reglaj se pune indiferent de modul de stimulare.

Programarea amplitudinii de stimulare. În primele zile după fixarea electrodului stimulatorului cardiac apare o reacție de corp străin la nivelul țesutului cardiac, cu fenomene inflamatorii și edem care îndepărtează electrodul de primele celule excitabile. Acestea determină în prima săptămînă de la implant o creștere a pragului de excitabilitate. Pe măsură ce fenomenele reacționale se reduc, dispare edemul, iar în jurul electrodului se formează o lamă de țesut fibros; capătul electrodului găsindu-se mai aproape de țesutul excitabil, scade pragul de excitabilitate, rămînînd puțin deasupra valorii inițiale. Ținînd seama de acești factori, se preferă ca în primele săptămîni după implant stimulatorul să fie lăsat să funcționeze la amplitudinea proprie, iar cînd pacientul se prezintă la control după o lună, se poate avea în vedere reducerea amplitudinii la o valoare care se consideră satisfăcătoare atunci cînd este de 3–4 ori mai mare decît pragul (valoarea minimă la care stimulează). Acest procedeu are în vedere și o mai bună conservare a energiei de stimulare.

Programarea unei amplitudini reduse se mai utilizează pentru înlăturarea unor efecte secundare supărătoare ale stimulării, care pot fi de origine cardiacă prin apariția unor extrasistole ventriculare artificiale resimțite de bolnav în mod neplăcut, cu origine la nivelul bateriei, pacientul simțind stimuli dezagreabili în această regiune sau la nivelul mușchiului pectoral, fenomene ce dispar de regulă după cîteva ore sau zile de la implant prin formarea unei teci fibroase în jurul aparatului care îl izolează de mușchii sau nervii adiacenți; prin parazitarea nervului frenic cu contracții ale cupolei diafragmatice, mai ales atunci cînd capătul electrodului este plasat prea aproape de apexul ventriculului drept.

O situație particulară este aceea a infarctului miocardic acut: prin ischemia fibrelor miocardice din vecinătatea electrodului endocavitar se modifică amplitudinea semnalului endocavitar, iar stimulatorul nemaidetectînd aceste potențiale va funcționa în modul VOO, interferînd cu ritmul spontan subiacent. În faza acută a infarctului de miocard, această condiție este deosebit de propice desincronizării ventriculare prin căderea unui impuls al stimulatorului în perioada vulnerabilă. De aceea, fie se crește sensibilitatea stimulatorului, fie se scade amplitudinea de stimulare la o valoare minimă, cu condiția ca pacientul să fie monitorizat permanent.

La pacienții cu prag de stimulare crescut cronic și care prezintă pe ECG impulsuri neurmate de răspuns, este posibilă programarea unei amplitudini de stimulare crescută (7–10 V), sau creșterea duratei impulsului la valori superioare celor inițiale.

În cazul stimulatoarelor multiprogramabile, se poate apela la o funcție particulară care crește amplitudinea tensiunii de ieșire prin punerea în funcție a unui circuit special. În general programarea unei amplitudini crescute va determina o creștere a consumului de energie, cu excepția cazului cînd pragul de stimulare crescut se asociază unei impedanțe crescute.

Șocul electric extern poate avea urmări neplăcute dacă este aplicat pe stimulatorul cardiac, determinînd creșterea pragului de stimulare.

Efectele curenților de electrocoagulare și a bisturiului electric. Acești curenți sînt susceptibili de a influența funcționarea stimulatorului, fie că sînt utilizați pentru punerea la punct a aparatului de implantare, fie că este vorba de o intervenție de chirurgie generală (exemplu: urologie). Inhibarea stimulatorului poate surveni mai ales în momentul declanșării și extincției curentului de coagulare sau a variațiilor bruște ale acestuia, în funcție de calitatea țesuturilor cu care vine în contact electrodul de coagulare. Stimulatoarele actuale sînt prevăzute cu dispozitive de securitate care fac acest inconvenient practic neglijabil. În chirurgia cardiovasculară curentul de electrocoagulare poate fi indus pe firele electrozilor direct, sau indirect, prin inducție electromagnetică, atunci cînd traiectoria împrumutată de curentul de coagulare este paralelă cu cea a electrodului de stimulare. Consecința constă și în acest caz în alterarea contactului electrod-miocard cu creșterea pragului de stimulare.

Programarea sensibilității. Rolul circuitului de sensing al stimulatorului este de a detecta apariția potențialelor endocavitare spontane, chiar de mică amplitudine (1–20 mV), și care depinde de natura și forma electrodului, amplasarea sa în raport cu miocardul și tipul de activare.

Stimulatoarele sînt prevăzute cu filtre care selecționează doar semnalele de origine cardiacă, circuitul fiind insensibil la frecvențe joase, de exemplu variațiile segmentului ST, sau crescute, cum sînt cîmpurile electromagnetice externe sau potențialul de parazitare musculară. Programarea acestui parametru este posibilă prin modificarea valorii factorului de amplificare al circuitului asociat filtrului.

Creșterea sensibilității stimulatorului este necesară în situațiile cu detecție deficitară:

Alterarea contactului electrod-miocard prin fibroză excesivă în jurul electrodului, cu diminuarea amplitudinii și alterarea frecvenței semnalelor endocavitare, făcînd detecția mai dificilă. Alterarea miocardului prin fibroză miocardică, amiloidoză cardiacă, cardiomiopatie hipertrofică, infiltrat adipos în displazia ventriculară dreaptă.

Ischemia miocardică acută cu pierderea importantă de potențial endocavitar, fie prin extinderea zonei de infarct spre sediul electrodului, fie prin tulburări hidroelectrolitice, metabolice sau ischemice post-infarct. În faza cronică modificările se pot datora infarctului posterior cu fibroză extensivă spre ventriculul drept.

Extrasistolele ventriculare reprezintă o problemă particulară, deoarece este posibil ca la același pacient anumite extrasistole să fie detectate, furnizînd potențiale de amplitudine suficientă, altele în schimb să prezinte potențiale slabe care nu pot fi detectate de către pacemaker. Aceasta depinde în mare măsură de activitatea miocardului în cursul extrasistolei. Dacă frontul de activare extrasistolică se propagă pe o direcție paralelă cu linia ce leagă electrodul de aparatul de stimulat, se va obține o amplitudine mare (stimulare unipolară).

O amplitudine slabă se observă atunci cînd propagarea frontului de activare determinat de extrasistolă se face perpendicular pe direcția electrod-stimulator. Astfel, aspectul unei extrasistole ventriculare nu permite aprecierea amplitudinii sale endocavitare – pe ECG – două extrasistole ventriculare de aceeaşi amplitudine pe ECG putînd prezenta amplitudini endocavitare diferite. În ischemia miocardică acută situația este deosebit de critică datorită probabilității crescute ca un impuls să cadă în perioada vulnerabilă a unei extrasistole ventriculare, declanşînd tulburări de ritm grave. Importanța unei bune detecții a complexelor QRS normale sau patologice este deosebit de mare la pacienții cu tulburări de ritm rapid, la care se doreşte implantarea unui stimulator cu funcția antitahicardică.

Scăderea sensibilității stimulatorului trebuie astfel programată încît să evite detectarea semnalelor de parazitare, cu menținerea unei detecții convenabile a potențialelor cardiace față de care stimulatorul trebuia în mod normal să rămînă sensibil. În cazul stimulării unipolare, stimulatorul poate înregistra potențialele situate între electrodul activ şi cel indiferent, constituit de corpul aparatului. Cum acesta este plasat în general subclavicular, lîngă marele pectoral, contracția acestui muşchi poate genera impulsuri suficient de ample pentru a fi detectate de către pacemaker, cu inhibarea sa tradusă clinic prin amețeli sau chiar sincopă. Trebuie menționat că acest fenomen poate apare la mai multe luni sau ani de la implant, cînd evoluția blocului AV poate determina pauze ventriculare suficient de lungi pentru ca în cazul inhibiției stimulatorului să poată apare tulburări neurologice. Această situație poate fi rezolvată prin schimbarea aparatului sau a modelului de pacemaker. Aceste incidente pot fi puse în evidență prin înregistrarea Holter la pacienții simptomatici, cu precizarea mişcărilor care duc la inhibarea stimulatorului.

Reducerea sensibilității stimulatorului este utilă şi în cazul inhibării sale prin detecția potențialelor atriale de către electrodul ventricular.

Programarea perioadei refractare. Programarea perioadei refractare a stimulatorului poate fi utilă pentru obținerea unei stimulări precoce după o extrasistolă, cu scopul de a evita sau suprima tulburările de ritm ventricular. Un alt interes în programarea acestui parametru constă în alegerea unei perioade refractare cît mai scurte, astfel încît într-o tahicardie spontană stimulatorul să detecteze semnalele endocavitare ca un fenomen de interferență, ceea ce îl va determina să funcționeze cu frecvență fixă. Dacă este vorba de un mecanism de reintrare şi electrodul este situat pe circuitul de reintrare, poate întrerupe tulburarea de ritm.

Programarea stimulatoarelor bicamerale. Stimulatoarele bicamerale sînt multiprogramabile, cu posibilitatea variației anumitor funcții atît pentru atriu cît şi pentru ventricul. La unele tipuri de pacemaker programarea se face independent pentru cele două camere. Pe lîngă funcțiile descrise anterior, aceste stimulatoare au posibilitatea de a varia anumiți parametri specifici, cum este conducerea atrioventriculară sau de a funcționa în modul DVI şi/sau VVI.

Programarea în modul DVI se face în cazul apariției de lambouri de ritm reciproc sau a fibrilației atriale, acest mod de stimulare fiind prin definiție insensibil la activitatea atrială. Modul DVI este superior modului VVI, care nu oferă o stimulare secvențională de grad mare.

Complexitatea electrostimulării cardiace bicamerale nici nu poate fi concepută fără posibilitatea de reprogramare a parametrilor de stimulare la nivel atrial, ventricular şi a intervalului atrioventricular.

În stimularea bicamerală în modul DDD (pacing universal), pacemakerul detectează și trage depolarizarea atrială intrinsecă cînd aceasta este prezentă și sincronizează stimularea ventriculară, dacă aceasta nu este inhibată, cu stimularea atrială după un interval AV programat. Detectarea activității atriale creează posibilitatea variației frecvenței de stimulare ventriculară în limitele frecvenței inferioare și superioare programate (fig. 4).

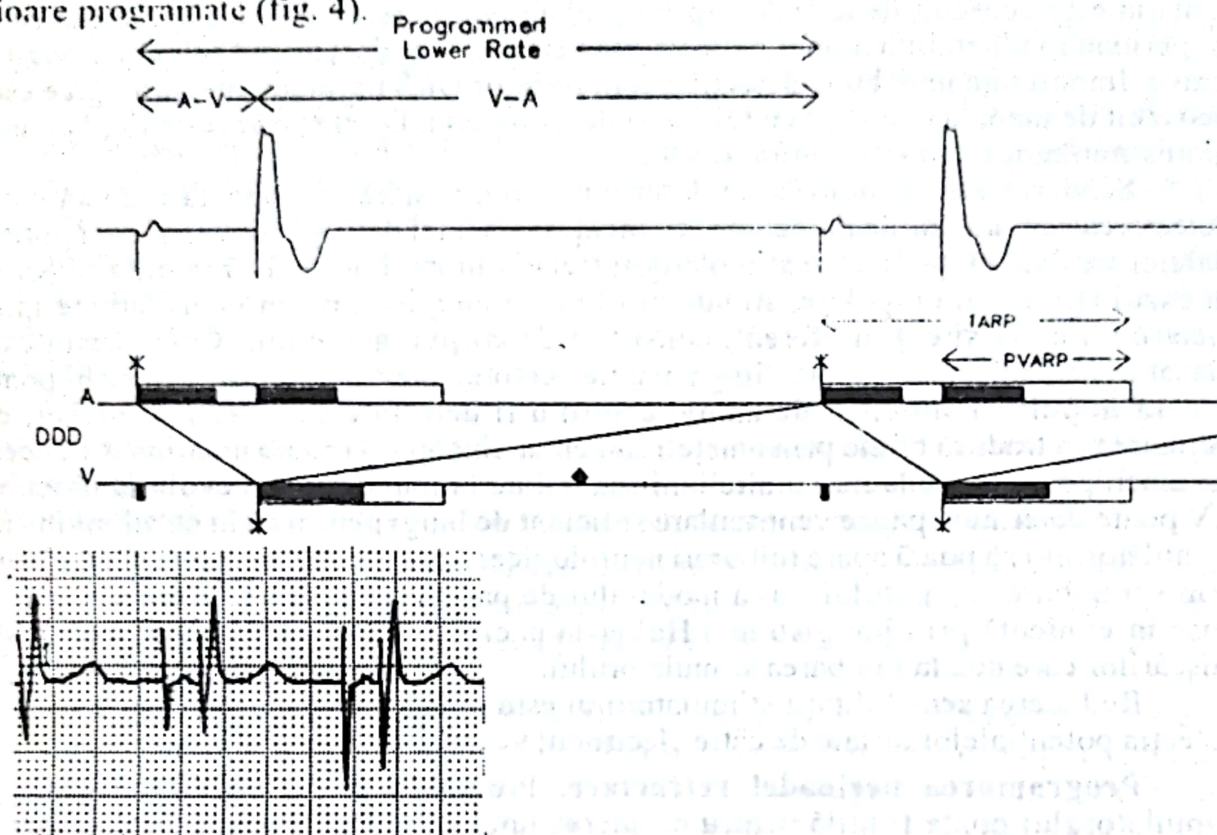


Fig. 4. Schema electrostimulării permanente în modul DDD
* = stimulare; dreptunghiurile libere = perioade refractare; rombul = sfîrșitul intervalului frecvenței superioare; TARP = perioada refractară totală atrială; PVARP = perioada refractară atrială postventriculară; A = atriu; V = ventricul (sus). Electrostimulare permanentă în modul DDD (O.G., 64 ani, DDD–DIPLOS MO5) (jos).

În stimularea DDD acționează următoarele secvențe, în timp:

1) intervalul corespunzător frecvenței minime (include intervale VA și AV);
2) intervalul corespunzător frecvenței superioare;
3) perioada refractară ventriculară;
4) perioada refractară atrială postventriculară (PVARP);
5) intervalele de prevenire a activării reciproce (blanking).

În anumite circumstanțe clinice este necesară reprogramarea modului de stimulare DDD (Fig.).

Deși electrostimularea cardiacă permanentă de tip DDD reprezintă un progres indubitabil în ameliorarea hemodinamicii unor categorii de pacienți, indicația pentru acest tip de stimulare rămîne grevată de necesitatea reprogramării în primii doi ani în aproximativ 20% din implante. Pe de altă parte, pacienții cu SSS fără tulburări de conducere AV pot beneficia de stimulare unicamerală AAI sau AAIR cu rezultate hemodinamice bune.

STIMULAREA CARDIACĂ PERMANENTĂ CU FRECVENȚĂ VARIABILĂ

Adaptarea activității cardiace la activitatea fizică în limitele unor frecvențe programate crește șansele unei electrostimulări fiziologice. Variația frecvenței de stimulare poate surveni ca urmare a variației frecvenței depolarizării atriale (ca în modul VAT) sau datorită detectării unor parametri fiziologici măsurabili (tabelul 4). În mod curent, frecvența variabilă este modulată de activitatea fizică.

Tabelul 4

Senzori utilizați în electrostimularea cardiacă permanentă cu frecvența variabilă

1. Activitate
2. Respirația
   - A. Frecvența respirației
   - B. Volumul ventilator pe minut
3. Temperatură
4. Repolarizarea ventriculară: intervalul Q–T
5. Gradient de depolarizare ventriculară
6. Contractibilitate miocardică
   - A. Volumul sistolic și rata variației acestuia (dV/dt)
   - B. Rata modificării presiunii în ventriculul drept (dP/dt)
   - C. Intervalul de preejecție
7. Saturația în oxigen
8. *p*H venos central

Cînd atriul este iresponsiv (fibrilație atrială) și performanța ventriculului stîng este păstrată, stimularea cardiacă permanentă de tip VVIR este indicată (fig. 5).

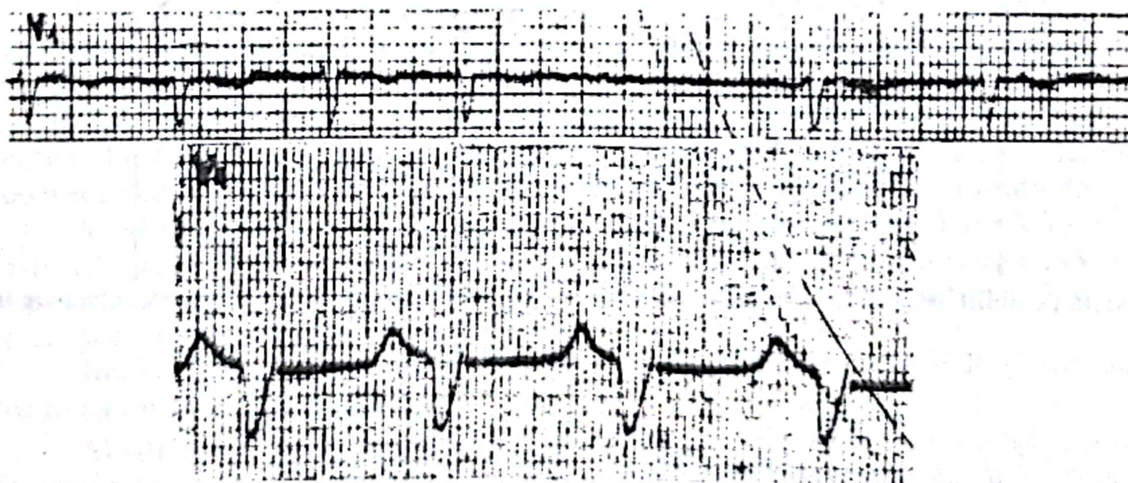


Fig. 5. Stimulare cardiacă permanentă cu frecvența variabilă, VVIR, la un pacient cu fibrilație atrială și bloc AV simptomatic (sincope) FC = 70 bpm (inferioară = 60 bpm, superioară = 160 bpm); durată impuls = 500 ms; amplitudine = 2.5 mV; perioadă refractară = 325 ms.

ELECTROSTIMULAREA CARDIACĂ PERMANENTĂ OPTIMĂ

O stimulare cardiacă optimă are la bază individualizarea indicației de implant în funcție de suportul patologic și de particularitățile fiecărui pacient în parte privind nivelul activității fizice, prezența unor suferințe asociate: cardiopatia ischemică, afectarea performanței ventriculului stîng, necesitatea unei terapii medicamentoase (fig. 6).

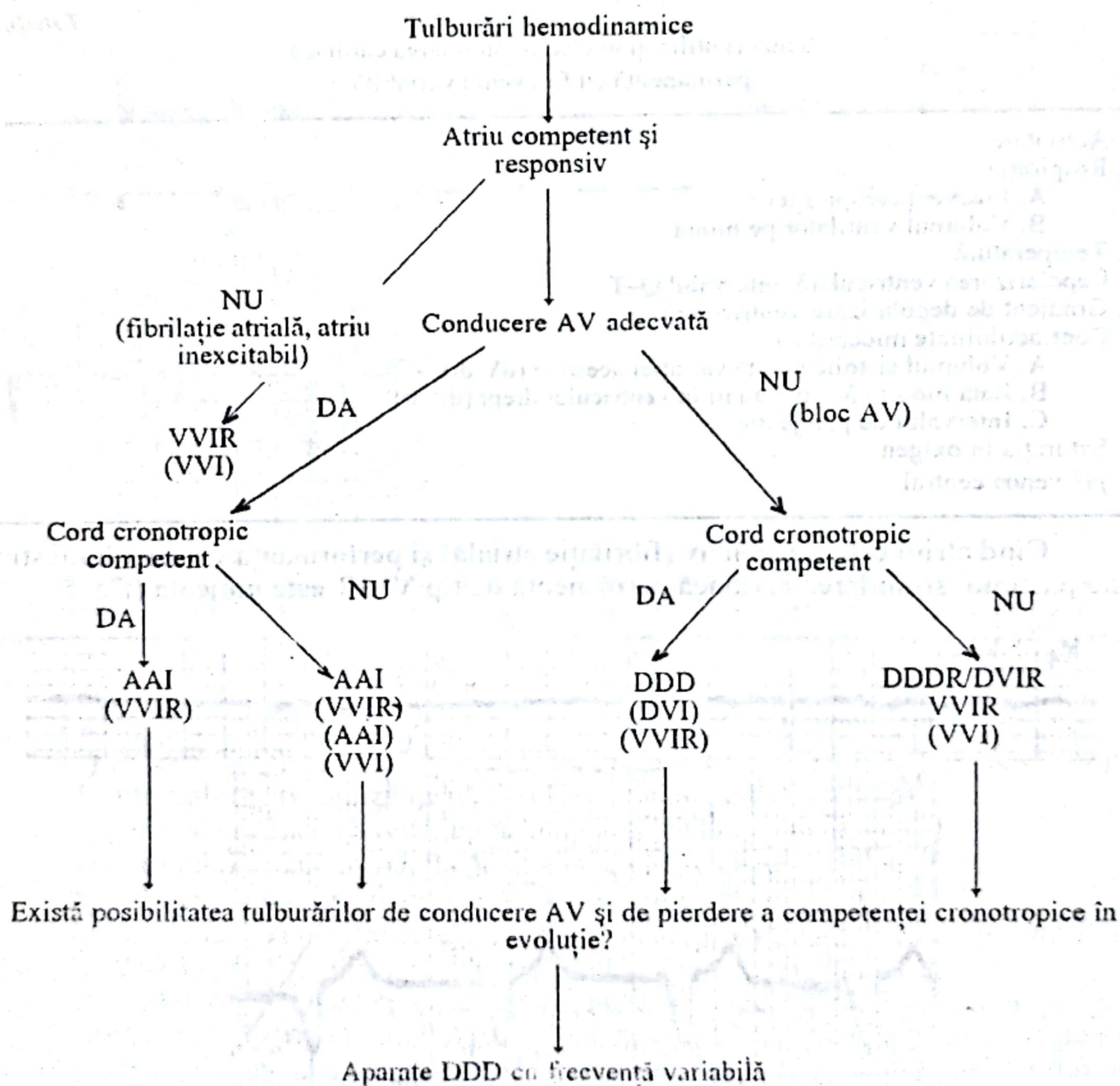


Fig. 6. A[illegible] indicației pentru im[illegible] pacemaker (după Medtronic, 1990, modificat).

Implantul unui pacemaker VVI programat la o frecvenţă joasă este justificat la un pacient cu perioade rare de bradicardie (fig. 7) sau în cazuri cu activitate fizică redusă (vîrstă înaintată, expectivă de viaţă redusă). Cînd atriul este responsiv (prezenţa activităţii atriale cu unde P) se iau în consideraţie pacingul unicameral sau bicameral. În absenţa tulburărilor de conducere AV, stimularea de tip AAI sau AAIR este recomandată. Prima, în cazul unei activităţi atriale competente (creşterea frecvenţei atriale la 100 pe minut), ultima în cazul unui răspuns minim a frecvenţei depolarizării atriale la efort şi Atropină. Prezenţa tulburărilor de conducere AV şi un atriu responsiv indică o stimulare bicamerală în modul DDD sau în modul DDDR.



Fig. 7. Bloc AV gradul III paroxistic cu episoade sincopale la efort (sus). Stimularea cardiacă VVIM (KALOS O4 VVIM) a dus la restabilirea pacientului care este asimptomatic şi şi-a reluat activitatea. Întrucît majoritatea timpului pacientul este în ritm sinusal, s-a reprogramat pacemakerul la o frecvenţă inferioară de 62 bpm (funcţionînd ca sentinelă) (jos).

Este de menţionat că stimularea în modurile VVI şi VVIR poate induce disfuncţii ventriculare, sindromul de pacemaker, fibrilaţie atrială şi embolii cerebrale. Astfel, aceste moduri de stimulare permanentă sînt rezervate pacienţilor cu fibrilaţie atrială cronică şi bloc AV. Pe de altă parte, pacingul atrial (unicameral) şi atrioventricular (bicameral) sînt de preferat faţă de stimularea ventriculară unicamerală, deoarece reduc manifestările de insuficienţă cardiacă şi prelungesc durata de viaţă.

Modul AAI şi AAIR şi-au demonstrat superioritatea faţă de VVI în SSS. Criteriile de selecţie a stimulării de tip AAI sau AAIR sînt: conducere AV 1: 1 la frecvenţă atrială de 120–140/min., P–R de 0,24 sec. în repaus, interval H–V de 75 msec. şi/sau absenţa blocului de ramură.

Indicaţiile stimulării VVI se vor restrînge pe măsură ce VVIR şi alte moduri vor avea un cost mai accesibil.

Sindromul de pacemaker constă în apariţia unor semne şi simptome determinate de un răspuns hemodinamic şi electrofiziologic neadecvat la stimularea ventriculară. Apare la pacienţi cu funcţie ventriculară normală şi conducere AV retrogradă. Manifestările clinice se datoresc scăderii debitului cardiac, fiind mai pronunţate în ortostatism: hipotensiune ortostatică (mai ales în primele secunde),

sincopă sau presincopă prin scăderea fluxului cerebral, astenie, stare de rău, letargie, vertij, dispnee, insuficienţă cardiacă congestivă, perceperea de către pacient a bătăilor cardiace sau senzaţie de pulsaţie in gît, disconfort toracic, diminuarea capacităţii de efort.

La vîrstnici, o serie de manifestări nespecifice sînt similare cu cele din sindromul de pacemaker, complicînd diagnosticul. Examenul fizic permite evidenţierea de unde canon în jugulară şi pulsaţii hepatice palpabile. Conducerea retrogradă AV determină contracţia atriilor cu valve mitrale şi tricuspide închise, producînd regurgitare şi congestie venoasă sistemică şi pulmonară (unde a canon), ducînd chiar la insuficienţă cardiacă congestivă la pacienţi anterior compensaţi hemodinamic. Conducerea retrogradă determină şi dilatare atrială cu stimularea receptorilor de întindere care determină un reflex vasodepresor (probabil mediat parţial de factorul natriuretic), uneori cu hipotensiune marcată prin reducerea rezistenţelor periferice. Din aceste motive tratamentul insuficienţei cardiace cu vasodilatatoare poate precipita sindromul de pacemaker. La pacienţii cu sindrom de pacemaker fără conducere VA apar unde a canon care sînt probabil răspunzătoare de simptomatologie. Sindromul de pacemaker poate fi eliminat prin restabilirea sincronismului AV prin stimulare atrială (dacă conducerea AV este normală) sau stimulare bicamerală cu timp de conducere AV adecvat. În modul VVI sincronismul AV se restabileşte prin diminuarea frecvenţei ventriculare sub cea sinusală sau utilizarea histerezei. Dacă după implant valorile tensionale se reduc cu 20 mmHg există riscul apariţiei sindromului de pacemaker.

În concluzie, tehnologia, stimulării cardiace moderne oferă pacienţilor cu bradicardie un beneficiu mai vast decît prevenirea sincopei. Programabilitatea, stimularea unicamerală (ventriculară sau atrială) cu sau fără frecvenţă variabilă (AAIR, VVIR) sau bicamerală (DVIR, DDDR) cresc varietatea şi beneficiul tehnicii de stimulare. Alegerea modului de stimulare se face individualizat, luînd în considerare raţiuni clinice şi economice.

BIBLIOGRAFIE

1. BAROLD S.S. and ZIPES D.P., *Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmic Devices.* In Heart Disease, Braunwald ed. WB Saunders, 1992.
2. FURMAN S., *Pacemaker Programmability: NASPE Recommandation.* S. PACE, 6, 6, 1221–1376, 1983.
3. KRISTENSON BO-ERIK and al., *Physiological Versus Single-Rate Ventricular Pacing: A Double-Blind Cross Over Study.* PACE, 8, 1, 1, 1985.
4. MORGAN J.M. and al., *Choosing the pacemaker: a rational approach to the use of modern pacemaker technology.* European Heart J., 11, 735–764, 1990.
5. *** MEDTRONIC, *Synergyst Operations and Assessment.* USA, 1988.
6. PLESS P. and al., *Superiority of Multiprogrammable to Nonprogrammable VVI Pacing: A Comparative Study with Special Reference to Management of Pacing System Malfunction.* PACE, 9, 5, 619–777, 1986.
7. ROSEMARY SERBENT, *The Cordis Dictionary of Cardiac Pacing and Electrophysiology.* Cordis Corp. Miami, Florida, 1986.
8. STREIAN C., *Progress in Cardiac Pacing: Programmability Single-Dual Chamber and Rate Responsive Pacemaker, Progress in Cardiology,* Third International Symposium, 25–27 June, Cluj-Napoca, p. 51–56, 1992.

9. STREIAN C., JIANU C., PETRESCU L., *Pacemaker Indication in Patients with Congenital Complete AV Block, Progress in Cardiology.* Third International Symposium, 25–27 June, Cluj-Napoca, p. 29–30, 1992.
10. STREIAN C., HUDIŢEANU D., and al., *Results of Glomectomy for Carotid Sinus Syncope.* PACE, vol. 14, no 4, PART II p. 646, 1991.
11. MEDA STREIAN, *Programarea stimulatoarelor implantate.* Lucrare de diplomă, U.M.F. Timişoara, 1991.

ACTUALITĂŢI ÎN TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL INSUFICIENŢEI CARDIACE CRONICE

Prof. dr. RADU CRISTODORESCU
Clinica ASCAR, U.M.F. Timişoara

Prescurtări

IC	– insuficienţă cardiacă
FEVS	– fracţie de ejecţie a ventriculului stîng
VS	– ventricul stîng
IECA I	– inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I
A I	– angiotensina I
A II	– angiotensina II
Ar.V.	– aritmii ventriculare
R-A	– renină-angiotensină
TVNS	– tahicardie ventriculară nesusţinută
CCD	– conţinutul corporal de digoxină
CPD	– concentraţia plasmatică a digoxinei

Incidenţa şi prevalenţa insuficienţei cardiace a crescut considerabil în ultimele două decenii (15, 32). Studii epidemiologice din SUA arată că, dacă în 1970 se externau 77,5/100.000 locuitori cu diagnosticul de insuficienţă cardiacă (IC), în 1980 au fost 179/100.000, iar în Marea Britanie se înregistrează 400.000 cazuri noi anual (70 a). Această creştere a numărului pacienţilor cu IC se explică prin creşterea, în general, a duratei de viaţă şi prin progresele terapeutice care permit o supravieţuire mai mare a acestei categorii de pacienţi. Rezultă că populaţia de pacienţi cu IC, fiind în creştere, medicii practicieni se vor confrunta tot mai des cu problema îngrijirii lor. Pe de altă parte, progresele recente în evaluarea neinvazivă şi invazivă a cardiacilor, studiile experimentale şi de cercetare fundamentală menite să răspundă la aspecte neclare în evoluţia cardiopatiilor dar şi a terapiilor moderne aplicate empiric cu rezultate promiţătoare, au dus la schimbări conceptuale care au implicaţii terapeutice importante. Concepţiile noi în IC şi implicaţiile lor terapeutice sînt rezumate în tabelul 1.

Tabelul I

Concepţii noi cu implicaţii terapeutice în insuficienţa cardiacă

Concepţii noi	Implicaţii terapeutice	Rezultate clinice
Disfuncţia VS apare înaintea simptomelor de IC	Prevenirea progresivităţii la IC prin tratamentul disfuncţiei VS asimptomatice.	Promiţătoare (studiile SOLVD şi SAVE)
Rolul activării neuro-hormonale	Reducerea prin tratament a efectelor adverse (tabelul II)	Bune (tabelul II)
IC are caracter progresiv şi duce la deces din cauza remodelării structurale constînd din producerea în exces a colagenului şi fibroza miocardică paralel cu reducerea miocitelor	Prevenirea şi oprirea procesului de remodelare structurală prin utilizarea IECA I şi a spironolactonei.	Speculative, dar posibile (creşterea supravieţuirii la pacienţii trataţi cu IECA I). (studiul CONSENSUS)
Ar. V. complexe sînt foarte frecvente în IC şi explică frecvenţa mare pînă la 50 % a morţilor subite.	Prevenirea Ar.V. maligne ar reduce morţile subite şi ar lungi supravieţuirea în IC. Prevenirea hipokaliemiei şi hipomagneziemiei cu efect aritmogen (spironolactona, IECA I).	Nesatisfăcătoare pentru antiaritmicele din clasa I. (studiul CAST). Bune în IC uşoare cu betablocante Promiţătoare cu amiodarona.
Disfuncţia diastolică izolată, produce la 1/3 din pacienţi semne şi simptome de IC.	Tratamentul adesea diferit de IC cu disfuncţie sistolică.	Promiţător (tratament diferenţiat)

DEFINIŢIA INSUFICIENŢEI CARDIACE

IC poate fi definită fiziopatologic sau clinic. Definiţia fiziopatologică adoptată de Braunwald (11) considera IC „starea în care funcţia cardiacă anormală determină incapacitatea inimii de a pompa sînge într-o cantitate corespunzătoare nevoilor metabolice ale ţesuturilor, sau poate asigura aceste cereri doar cu preţul unei presiuni de umplere crescute". Această definiţie, deşi este larg acceptată, are pentru practician dezavantajul că impune evidenţierea scăderii debitului cardiac şi/sau creşterea presiunii de umplere ventriculare.

După definiţia clinică propusă de Cohn (19) „IC este un sindrom în care disfuncţia cardiacă este asociată cu scăderea toleranţei la activitate fizică, cu o incidenţă crescută a aritmiilor şi cu o scădere a duratei de viaţă; simptomele şi semnele congestiei sînt adesea prezente, dar neobligatorii pentru diagnostic". Această definiţie are avantajul că permite recunoaşterea IC pe baza unor criterii clinice, şi atrage atenţia asupra frecvenţei mari a aritmiilor în IC, problemă cu implicaţii terapeutice şi prognostice importante.

PROGRESE ÎN PATOGENIA ŞI FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENŢEI CARDIACE CU IMPLICAŢII TERAPEUTICE

Principalele schimbări conceptuale se referă la împărţirea disfuncţiei cardiace în: disfuncţie sistolică şi diastolică, conceptul remodelării geometrice şi structurale a miocardului ventricular şi efectele generale şi locale ale activării neuro-hormonale în IC.

Disfuncţia diastolică. Funcţia diastolică normală constă dintr-o relaţie normală dintre volumul şi presiunea diastolică ventriculară (fig. 1). Disfuncţia diastolică apare atunci cînd, la un anumit volum diastolic, presiunea este crescută excesiv. Această situaţie este frecvent întîlnită în IC cu disfuncţie sistolică (11) (fig. 1), dar destul de des, pînă la 1/3 din pacienţii cu IC, disfuncţia diastolică poate fi izolată, adică presiunea diastolică este crescută în timp ce volumul diastolic şi FEVS sînt normale (9, 11, 67). Criteriile clinice de recunoaştere a IC prin disfuncţie diastolică izolată a VS sînt: simptome şi semne de congestie pulmonară (dispnee, raluri de stază), aspect radiologic de hipertensiune venoasă pulmonară neasociată cu cardiomegalie (13), iar la examenul ecocardiografic FEVS şi volumul diastolic al VS normale (9). Ecocardiografia Doppler şi ventriculografia izotopică (12) oferă unii indici de umplere ai VS care permit identificarea disfuncţiei diastolice.

Mecanismul disfuncţiei diastolice este alterarea luisitropismului (relaxarea incompletă şi/sau întîrziată) şi scăderea complianţei ventriculare (fig. 1). Condiţiile care pot produce aceste tulburări sînt rezumate în fig. 2.

Cardiopatiile în care apare disfuncţia diastolică, adesea izolată, sînt cele însoţite de hipertrofie VS concentrică (stenoza aortică, hipertensiunea arterială, cardiomiopatia hipertrofică) şi cardiopatia ischemică, ce poate asocia cicatricile fibroase şi ischemia activă (fig. 2). În diabetul zaharat există adesea o disfuncţie diastolică subclinică, tulburare amplificată de condiţii asociate frecvent, cum ar fi hipertensiunea arterială şi cardiopatia ischemică. Asocierea hipertensiune arterială-cardiopatie ischemică este de asemenea frecventă şi explică incidenţa mare a insuficienţei cardiace prin disfuncţie diastolică întîlnită în această asociere.

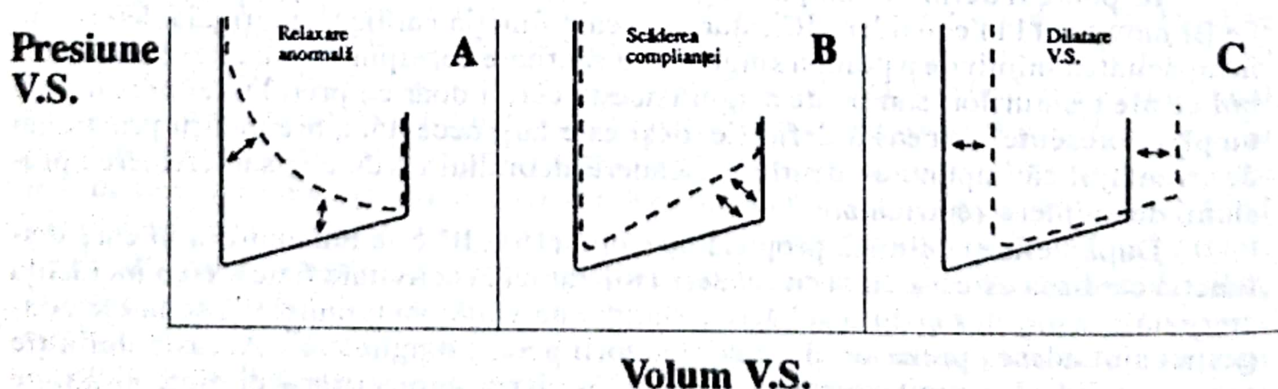


Fig. 1. Relaţia volum, presiune a VS normală (linie continuă) şi în 3 tipuri de disfuncţie diastolică (linie întreruptă). Din reprezentarea grafică este prezentată doar jumătatea inferioară care include diastola (modificat după Zile prezentat de 11).

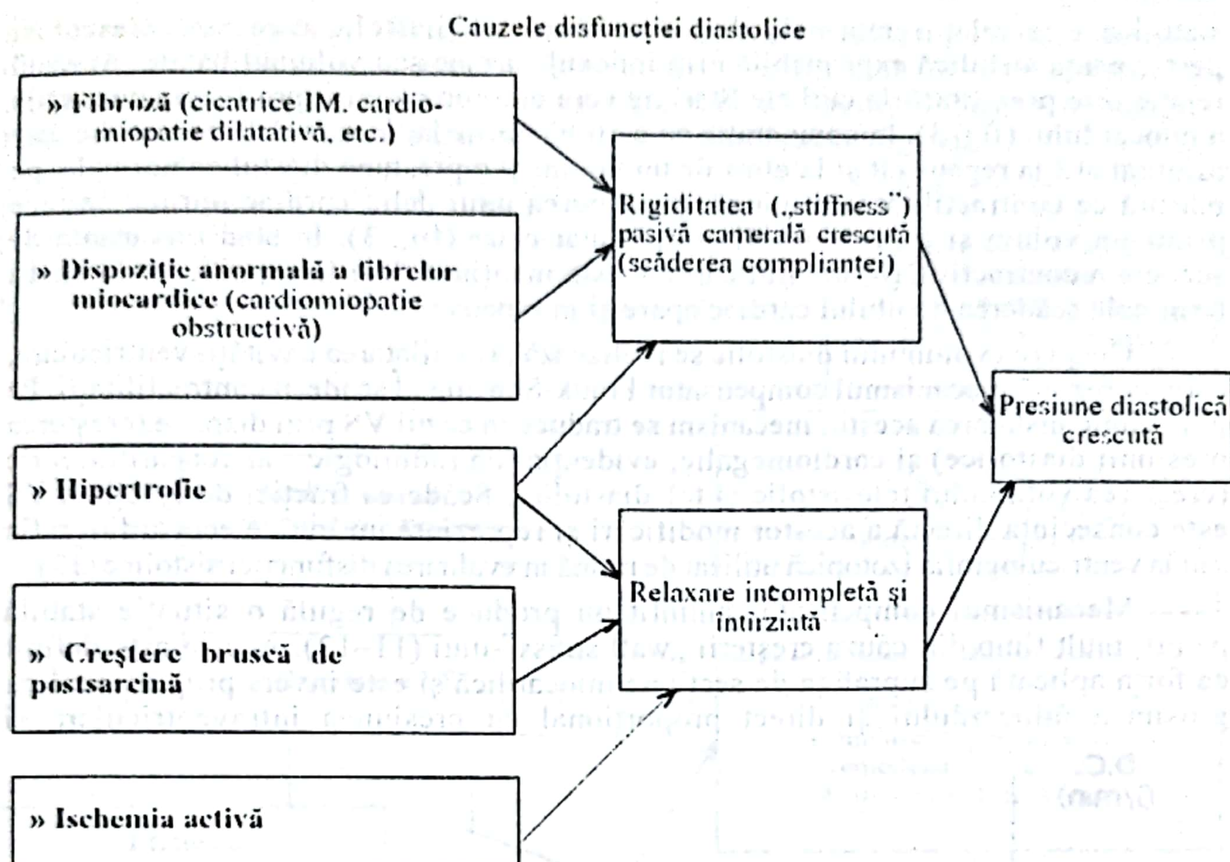


Fig. 2. Cauzele disfuncției diastolice (modificat după Gaash și Izzi, prezentat de 11).

În disfuncția diastolică rolul duratei diastolei și a contribuției sistolei atriale la umplerea ventriculară este mai mare decît în cazul unei funcții diastolice normale (11). Implicațiile clinice și terapeutice ale acestei condiții sînt toleranța mult mai rea a tahicardiilor și, mai ales, a fibrilației atriale rapide care produc dispnee și chiar edem pulmonar acut.

Tratamentul disfuncției diastolice izolate este diferit de cel al IC prin disfuncție sistolică (67). Digitala și alte medicații inotropice sînt neindicate în ritm sinusal, ele putînd avea chiar efect defavorabil (67). Tratamentul vizează scăderea congestiei pulmonare prin reducerea presarcinii, obiectiv realizabil cu diuretice și nitrați (fig. 3). Diureticele trebuie însă administrate cu prudență, deoarece depleții mari de volum pot scădea presarcina sub nivelul necesar menținerii debitului sistolic (fig. 3). Măsurile vizînd reducerea ischemiei miocardice ameliorează disfuncția diastolică. Blocanții influxului de calciu au efect luisitropic pozitiv (cresc relaxarea miocardului) și sînt de asemenea indicați, iar controlul tensiunii arteriale la hipertensivi are atît efect imediat, prin acțiunea asupra postsarcinii (fig. 2), cît și pe termen lung prin reducerea hipertrofiei VS (67). Controlul frecvenței cardiace și mai ales menținerea ritmului sinusal constituie de asemenea măsuri importante de prevenire a IC prin disfuncție diastolică (67).

Disfuncția sistolică constă dintr-o alterare a golirii ventriculare în cursul sistolei și este cauza cea mai frecventă a IC (11). Caracteristic pentru disfuncția

sistolică este relaţia anormală dintre volumul telediastolic care este crescut şi performanţa sistolică exprimabilă prin indexul cardiac sau volumul bătaie. Această relaţie este prezentată de curbele Starling care dau indicaţii asupra stării contractile a miocardului (fig. 3). În comparaţie cu o curbă normală, în care debitul sistolic este asigurat atît la repaus cît şi la efort de un volum şi o presiune diastolică normală, pe măsură ce contractilitatea diminuă, menţinerea unui debit cardiac normal se face printr-un volum şi o presiune diastolică mai mare (fig. 3). În stadii avansate de scădere a contractilităţii, debitul cardiac este menţinut doar în repaus, iar în stadii terminale scăderea debitului cardiac apare şi în repaus.

Creşterea volumului diastolic se realizează prin dilatarea cavităţii ventriculare, care reprezintă mecanismul compensator Frank-Starling al scăderii contractilităţii. Pe plan clinic instalarea acestui mecanism se traduce în cazul VS prin dispnee (creşterea presiunii diastolice) şi cardiomegalie, evidenţiabilă radiologic sau ecocardiografic (creşterea volumului telesistolic şi telediastolic). Scăderea fracţiei de ejecţie a VS este consecinţa directă a acestor modificări şi reprezintă un indice ecocardiografic sau la ventriculografia izotopică utilizat de rutină în evaluarea disfuncţiei sistolice (12)

Mecanismul compensator amintit nu produce de regulă o situaţie stabilă pentru mult timp din cauza creşterii „wall stress"-ului (11–12). Acesta este definit ca forţa aplicată pe suprafaţa de secţiune miocardică şi este invers proporţional cu grosimea miocardului şi direct proporţional cu presiunea intraventriculară şi

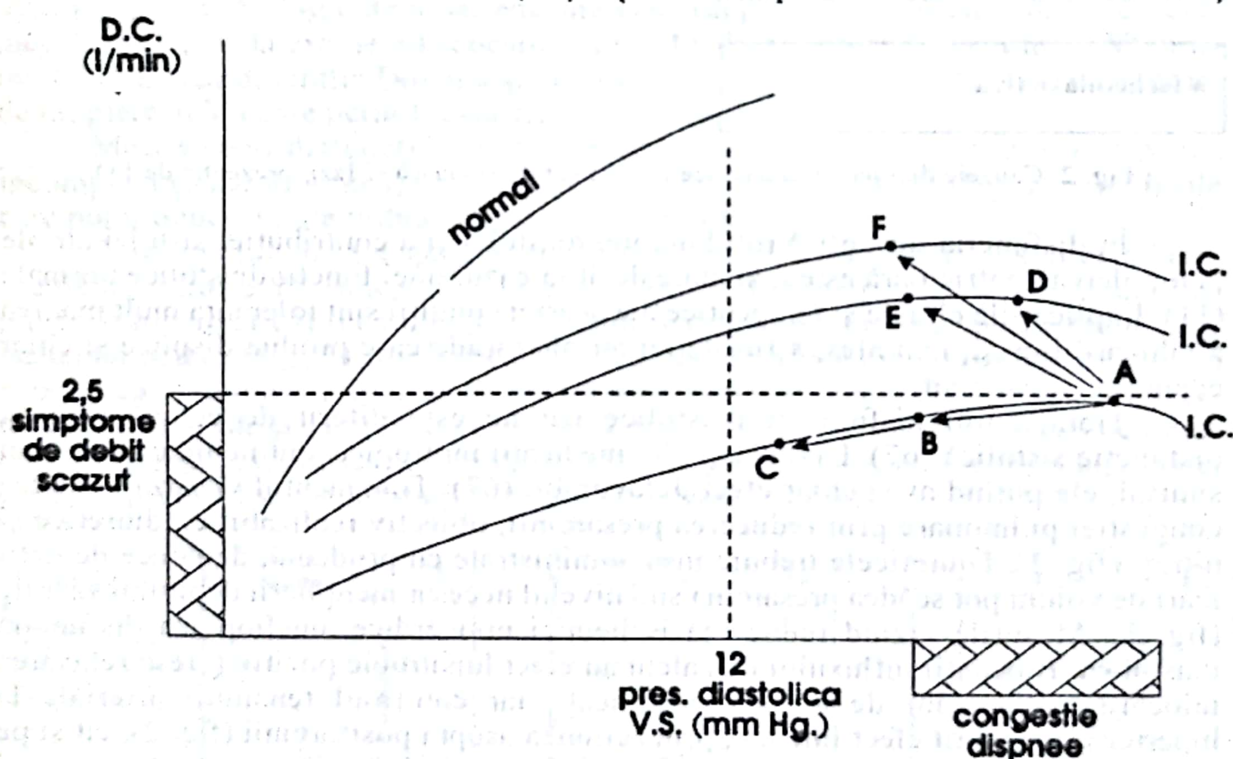


Fig. 3. Mecanismul compensator Frank-Starling şi 3 curbe ipotetice ale relaţiei presiune diastolică-debit cardiac (DC) în IC, prin care se ilustrează: 1. efectul diureticelor şi al nitraţilor de ameliorare a dispneei (A–B) şi riscul scăderii excesive a presiunii de umplere şi a DC cu aceste medicamente (B–C); 2. ameliorarea funcţiei sistolice la digitală şi la inotropice nedigitalice (A–D) şi la IECA I (A–E); 3. efectul aditiv al digitalei şi al IECA I (A–F) (IECA I: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I).

diametrele cavității (11). Dilatarea produce o creștere a „wall stress"-ului sistolic și diastolic, ce tinde să accentueze dilatarea, crește consumul de O_2 și se pare că reprezintă stimulul pentru remodelarea structurală a miocardului (66), cu consecință finală creșterea producției de colagen și fibroză miocardică (fig. 4).

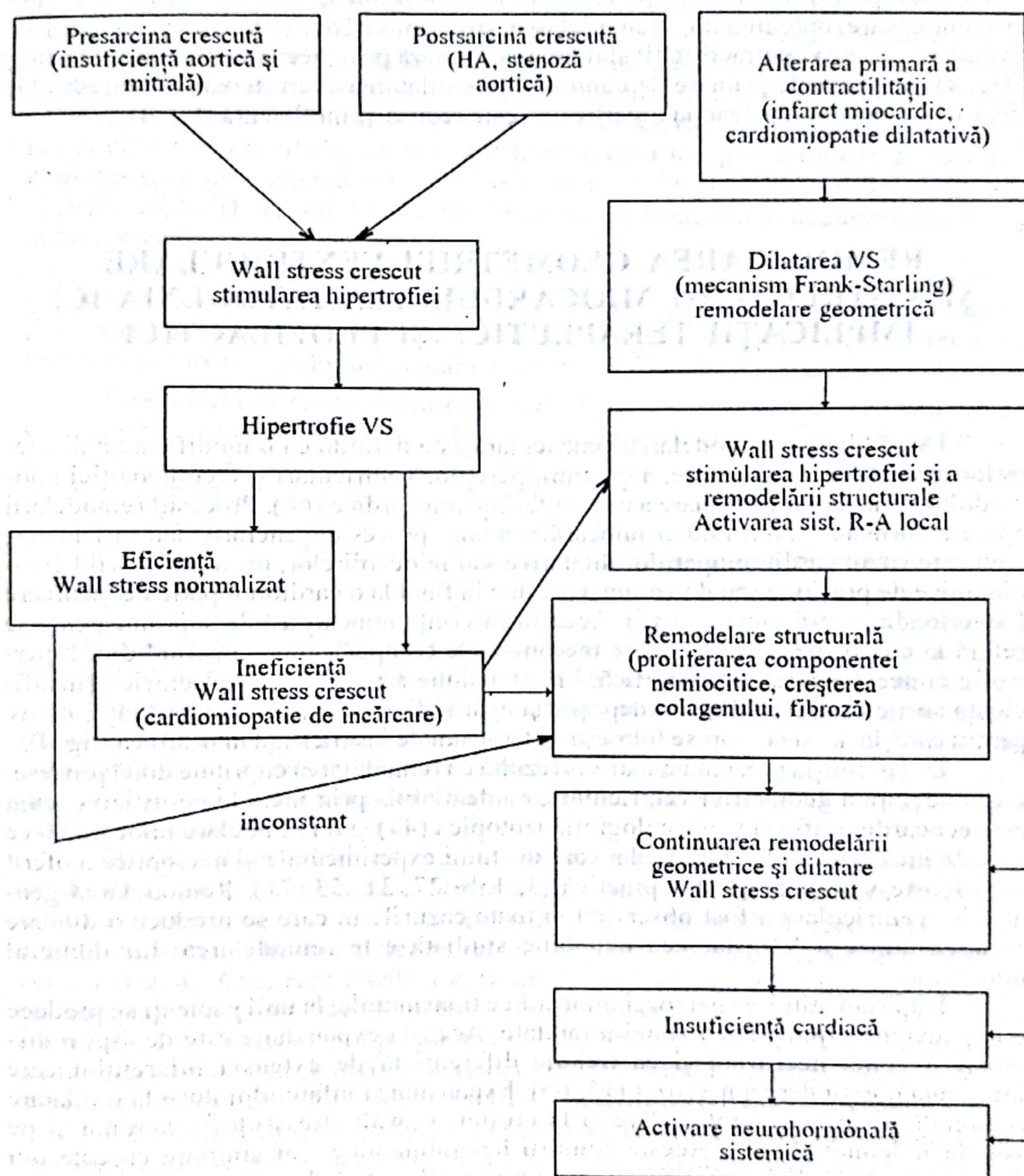


Fig. 4. Remodelarea geometrică și structurală a VS în încărcări hemodinamice și în alterarea primară a contractilității cu rezultat producerea și agravarea IC (model ipotetic după date din literatură). (HA: hipertensiune arterială; R-A: renină-angiotensină).

„Wall stress"-ul creşte şi în stadiile incipiente ale cardiopatiei produse prin încărcare hemodinamică. În încărcările de volum creşterea wall-stress-ului diastolic constituie stimulul hipertrofiei ventriculare excentrice, iar în încărcările presionale creşterea wall-stress-ului sistolic duce la apariţia hipertrofiei ventriculare concentrice (9). Cînd hipertrofia este corespunzătoare, wall-stress-ul se normalizează şi se obtine o compensare îndelungată. Remodelarea structurală continuă însă şi în final se produce scăderea contractilităţii şi dilatarea cavitară prin mecanismul Frank-Starling (fig. 4). În alterările primare de contractilitate dilatarea şi creşterea wall-stress-ului apar de la început, iar reacţia hipertrofică este redusă şi ineficientă (fig. 4).

REMODELAREA GEOMETRIEI VENTRICULARE ŞI A STRUCTURII MIOCARDULUI ÎN PATOGENIA IC; IMPLICAŢII TERAPEUTICE ŞI PROFILACTICE

După Sharpe, remodelarea ventriculară este definită ca o modificare a diametrelor cavităţilor ventriculare, a grosimii pereţilor ventriculari şi a compoziţiei miocardului ventricular ca urmare a unei suferinţe miocardice (66). Procesul remodelării apare ca urmare a unui infarct miocardic, a unui proces degenerativ sau inflamator, cum este cazul cardiomiopatiilor dilatative sau miocarditelor, ori a încărcării hemodinamice de presiune sau de volum, care duc în final la o cardiomiopatie de încărcare („overloading cardiomyopathy"). Această suferinţă miocardică de supraîncărcare se referă la condiţiile clinice în care mecanismele compensatorii constînd din: hipertrofie concentrică (stenoză aortică, hipertensiune arterială) sau excentrică (insuficienţă aortică sau mitrală) sînt depăşite şi apar indicii alterării contractilităţii, motiv pentru care, în aceste cazuri se foloseşte şi termenul de insuficienţă miocardică (fig. 4).

Din definiţia prezentată mai sus rezultă că remodelarea cuprinde două procese: o remodelare a geometriei ventriculare, evidenţiabilă prin metode neinvazive, cum este ecocardiografia şi ventriculografia izotopică (44) şi o remodelare miocardică ce nu este încă accesibilă clinicii, dar care în studii experimentale şi necroptice a oferit date foarte valoroase pentru practică (3, 13b, 27, 31, 53, 71). Remodelarea geometriei ventriculare a fost observată în toate cazurile în care se produce o dilatare compensatorie a VS, dar cea mai bine studiată este remodelarea din infarctul miocardic.

După constituirea necrozei miocardice transmurale, la unii pacienţi se produce o expansiune progresivă a zonei infarctate. Această expansiune este de fapt o distensie a zonei necrozate şi ea trebuie diferenţiată de extensia infarctului care înseamnă o extindere a necrozei (15, 66). Expansiunea infarctului duce la o dilatare regională a cavităţii ventriculare şi la creşterea „wall-stress-ului" exercitat şi pe zonele indemne ale VS. Aceste condiţii hemodinamice sînt similare cu cele din încărcările de volum ale VS, iar creşterea wall-stress-ului determină o dilatare globală a VS în următoarele luni. În evoluţie se produce un grad de hipertrofie a miocardului neafectat, care nu permite întotdeauna o compensare optimă, motiv

pentru care, destul de frecvent dilatarea ventriculară duce în timp relativ scurt la apariția simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă (fig. 4).

Remodelarea geometriei VS poate fi evidențiată prin apariția dilatării regionale, de tip anevrismal, sau globale a VS la examenul ecocardiografic și la ventriculografia izotopică (12). Conceptul remodelării geometrice a VS are implicații terapeutice importante. Există în prezent date care arată că reducerea presarcinii și a postsarcinii în infarctul miocardic acut, prin administrarea precoce de nitroglicerină i.v. (62, 67) sau a inhibitorilor enzimei de conversie a AI (IECA I), pot preveni remodelarea ventriculară, iar în cazul în care ea a început, ea poate fi oprită, iar evoluția spre insuficiență cardiacă întreruptă sau încetinită. Studiile cooperative SAVE și SOLVD (42, 46, 53, 65–66, 75) aduc argumente convingătoare în favoarea acestui efect.

Observații asemănătoare, dar la serii mai mici, au fost făcute și pentru alte cardiopatii (insuficiență aortică și mitrală, cardiomiopatie dilatativă) în care reducerea presarcinii și a postsarcinii prin administrarea IECA I ar preveni sau ar reduce IC tot prin limitarea efectelor defavorabile ale remodelării ventriculare (43b–44).

Remodelarea structurală miocardică. Hipertrofia și dilatarea ventriculară care apare în diverse cardiopatii a fost considerată tradițional drept un proces compensator, iar capacitatea lui limitată de a juca acest rol s-ar datora dezechilibrului dintre creșterea masei miocardice și vasele nutritive insuficiente numeric. Date recente arată însă că, un rol defavorabil important îl are componenta nemiocitică a miocardului, care poate fi prevenită, sau o dată produsă, poate regresa sub tratament corespunzător.

Miocardul conține miocite (76%) și o componentă nemiocitică în proporții de 24% (70a–71). Miocitele nu se pot diviza. Ele se pot hipertrofia și reașeza: în paralel în hipertrofiile concentrice din încărcările presionale și în serie, în hipertrofiile excentrice din încărcările de volum (11). Miocitele pot fi viabile și funcționale, cum se întîmplă în mod normal și în diverse hipertrofii, viabile dar reversibil nefuncționale – situație întîlnită în miocardul șocat („Stunned myocardium") din ischemiile severe – și neviabil, ca în infarctul miocardic, în care miocitele necrozate sînt înlocuite cu țesut fibros cicatricial (15, 53, 66).

Stimulul direct al hipertrofiei miocitelor este creșterea wall-stress-ului, care după Dzau, are și un efect de expresie a genei enzimei de conversie a AI (ECA I) cu rezultat creșterea locală, miocardică, a A II (27). Acest ultim efect se produce în stadiul compensat, în care sistemul renină-angiotensină-aldosteron sistemic nu este activat (fig. 4). Creșterea locală a A II are două efecte: un efect inotrop pozitiv cu rol compensator și un efect de activare locală a factorilor care determină creșterea numărului fibroblaștilor și a producției de colagen și apariția unui proces progresiv de fibroză interstițială și interfasciculară (27). Rezultatul final este o hipertrofie miocardică cu exces de țesut fibros. Acest tip de hipertrofie are trei dezavantaje:

1. Dezechilibru energetic prin consum mare datorat creșterii masei miocitelor și dezvoltării insuficiente a capilarelor miocardice, proces evident mai ales subendocardic.

2. Scăderea complianței ventriculare datorită proliferării colagenului din miocard.

3. Apariția unor miocite încastrate în țesutul fibros interfascicular care nu se pot nici scurta, nici întinde normal, motiv pentru care ele se vor atrofia (70a, 71). Și această atrofie a fibrelor miocardice a fost observată mai ales subendocardic.

Procesul menționat duce în final la insuficiență cardiacă și la activare neuro-hormonală generală, cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Excesul de A II circulantă se adaugă excesului de A II produsă local. În plus, există în prezent dovezi că în miocard există și receptori pentru aldosteron, iar excesul acestui hormon stimulează producția de colagen și fibroza notată în hipertensiunile arteriale cu hiperaldosteronism și în IC (4, 13b, 71).

Acest model prezentat simplificat în fig. 4 se bazează pe numeroase studii actuale de biologie celulară și moleculară care deși nu au fost încă verificate în clinică, explică mai multe aspecte din IC:

Tabelul 2

Activarea neuro-hormonală în insuficiența cardiacă

Mecanism	Efecte fiziologice	Efecte adverse	Măsuri de corecție
1) Stimularea simpatică și creșterea catecholaminelor circulante.	– Tahicardie – Creșterea inotropismului – Redistribuirea debitului cardiac (scăderea perfuziei renale și tegumentare prin vasoconstricție)	Cord și Vase – creșterea consumului de O_2 (agravarea ischemiei miocardice) – aritmii, FA rapidă – scăderea receptorilor adrenergici cardiaci și vasculari (răspuns scăzut la catecholamine, hipotensiune ortostatică) – creșterea rezistențelor arteriale globale și creșterea postsarcinii – creșterea tonusului venos și presiunii de umplere (presarcina) Rinichi scăderea FPR și FG (contribuție la retenția de Na) Mușchi scăderea perfuziei prin vasoconstricție arteriolară. (metabolism anaerob, oboseala musculară)	- Betablocante (utilizare limitată în IC) I.E.C.A. I Hidralazina Nitrați IECA I IECA I IECA I
2) Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron	– Conservarea apei și Na (acțiune la nivel renal)	– Vasoconstricție. creșterea postsarcinii – Retenție hidro-salină: depleție și deficit de K și Mg – Ar. V – Stimularea proliferării de colagen în miocard și vase – Vasoconstricție arteriolară musculară (oboseală)	IECA I spironolactona IECA I IECA I
3) Vasopresina	– Scăderea eliminării de apă liberă	– Retenție hidro-salină – Scăderea eliminării apei libere hiponatriemie diluțională	Scăderea aportului de apă
4) Peptid	Creșterea diurezei și vasodilatație la distensia atriilor	– Absente (efecte depășite de celelalte mecanisme)	Rezultate favorabile ale utilizării exp. Nu au intrat în practică.

F.A.: fibrilație atrială; IECA I: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I; FPR: fluxul plasmatic renal; FG: filtratul glomerular; Ar.V.: aritmii ventriculare

1) Evoluția progresivă, inexorabilă spre deces a pacienților prin faptul că remodelarea structurală a miocardului asociază hipertrofiei compensatorii și proliferarea progresivă a colagenului, cu efecte defavorabile.

2) Factorul de risc constituit de hipertrofia ventriculară în hipertensiunea arterială și alte cardiopatii, observat la pacienții studiați la Framingham (42b).

3) Aritmogenitatea crescută în IC, fapt explicabil prin creșterea progresivă a benzilor de fibroză care înconjoară fibrele miocardice și care favorizează mecanismele de reintrare în ventricul (5, 36, 70a).

4) Efectele favorabile ale unor medicamente capabile să blocheze acțiunea de stimulare a fibrozei miocardice. Astfel de medicamente par a fi IECA I și antagoniștii aldosteronului care în plus, în studii experimentale, s-au dovedit a fi capabile să producă regresia atît a hipertrofiei miocitelor, cît și a excesului de colagen.

Studii, cum sînt cele ale lui Brilla și colab. (13b) și ale lui Weber și colab. (71), au fost efectuate pe modele experimentale de hipertensiune. Ele pot explica și rezultatele clinice ale administrării IECA I în IC și la pacienții la care cardiopatia este compensată și la care nu există activare neuro-hormonală. Studiile cooperative SOLVD cu enalapril și SAVE cu captopril au arătat că aceste preparate pot preveni apariția IC și pot determina regresia dilatării ventriculare la pacienți cu disfuncție ventriculară exprimată prin FEVS sub 35% și respectiv 40% (42, 46, 53, 55, 60, 75).

Activarea neuro-hormonală în IC este declanșată de alterarea a doi factori hemodinamici: tendința la scădere a debitului cardiac cu semnal de volum arterial insuficient și distensia atrială (11, 30, 51). Inițial, activarea neuro-hormonală are rol compensator și asigură perfuzia organelor vitale. În evoluție, efectele sînt defavorabile, iar corectarea lor ameliorează IC. Mecanismele implicate în activarea neuro-hormonală din IC, sînt rezumate în tabelul 2, iar intervențiile terapeutice asupra acestor mecanisme sînt prezentate în alte paragrafe.

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPIA DIGITALICĂ

Pînă în anii '50, digitala alături de diureticele mercuriale a fost singura medicație capabilă să amelioreze manifestările IC. O dată cu introducerea în tratamentul IC a diureticelor puternice, cu ajutorul cărora se puteau obține rezultate clinice similare, oportunitatea terapiei digitalice la pacienții cu IC și cu ritm sinusal a fost pusă în discuție din cauza limitelor terapeutice înguste, între ineficiență și toxicitate. Utilitatea digitalei la pacienții cu IC și cu fibrilație atrială nu este controversată, ea fiind medicația de bază, mai ales pentru controlul frecvenței ventriculare (tabelul 3). Controversele care au dus la inițierea recentă a unor studii clinice ample pentru stabilirea locului actual al digitalei în IC poate fi rezumat astfel:

Tabelul 3

Indicaţiile digitalei în insuficienţa cardiacă cronică

Condiţia clinică	Beneficiu	Administrare
1. Cardiopatii cu fibrilaţie atrială rapidă şi I.C. indiferent de etiologie	Frecvent (profil unic: efect bradicardizant şi inotrop)	Indicată
2. Cardiopatii în ritm sinusal şi cu disfuncţie sistolică (FEVS <45 %) a) cu simptome şi semne de IC	Frecvent	Indicată
b) fără simptome şi semne de IC	Probabil	Indicaţie relativă
3. Cardiopatii în ritm sinusal cu IC prin disfuncţie diastolică izolată (FEVS ≥ 50 %).	Absent; efecte defavorabile posibile	Neindicată
4. În cordul vîrstnicului cu FEVS normală şi preoperator în chirurgia generală (în scop profilactic)	– Absent – Efect defavorabil (complică administrarea acută i.v. în caz de tahicardii supraventriculare);	Neindicată

– Efect defavorabil (complică administrarea acută i.v. în caz de tahicardii supraventriculare)

„Digitala este un medicament periculos şi cu eficienţă discutabilă la majoritatea pacienţilor cu IC în ritm sinusal". Această afirmaţie se bazează pe frecvenţa relativ mare a toxicităţii digitalice şi pe rezultatele unor studii care au arătat că întreruperea digitalei nu agravează IC în ritm sinusal (33). Mai mult, într-un studiu danez recent, s-a găsit că digitala ar creşte mortalitatea la pacienţii cu IC care au suferit un infarct miocardic acut (41).

Digitala are un efect inotropic cert, efect aditiv cu cel al vasodilatatoarelor şi este eficientă la majoritatea pacienţilor cu IC în ritm sinusal (33–35, 40, 67).

Printre primele studii care au explicat rezultatele negative prezentate mai sus sînt cele ale lui Lee şi colab. (42a) şi din care rezultă trei observaţii importante:

1) Rezultatele negative au fost notate cel mai des la pacienţii cu IC prin disfuncţie diastolică izolată.

2) Digitala este eficientă la pacienţii cu disfuncţie sistolică a VS.

3) Pentru obţinerea unui efect terapeutic este necesară o concentraţie plasmatică optimă. Studii ulterioare efectuate după modele variate (digoxin-placebo, digoxin-captopril, digoxin-enalapril, digoxin-milrinonă etc.) au confirmat observaţiile lui Lee şi colab. (6, 33, 76).

Concluziile care rezultă din aceste studii şi care constituie indicaţiile actuale ale terapiei digitalice în ritm sinusal (tabelul 3) sînt următoarele:

1) digitala este eficientă la pacienţii cu IC prin disfuncţie sistolică datorită efectului ei inotropic. Spre deosebire de alte medicaţii inotropice (dopamină, dobutamină) care au efect de stimulare simpatică, cu toate dezavantajele acestei acţiuni, digitala creşte stimularea parasimpatică şi scade pe cea simpatică (30, 67).

2) Digitala şi IECA I au efect aditiv în ceea ce priveşte ameliorarea simptomatică şi creşterea toleranţei la efort, efect explicat de obţinerea unei relaţii volum diastolic-performanţă sistolică mai favorabilă (fig. 3) (35).

3) Riscul toxicității digitalice a scăzut considerabil, de la 15–25% la sub 5 % de cînd controlul digitalizării se face prin determinarea concentrației plasmatice, de cînd stabilirea dozelor se face după principii de farmacocinetică și de cînd se utilizează preparate cu biodisponibilitate stabilă și cunoscută (67). În plus, riscurile legate de aritmiile toxice digitalice pot fi considerabil reduse în prezent de tratamentul cu fragmente Fab din anticorpii antiglicozidici, deveniți recent disponibili în comerț și care au efect rapid de inactivare a digitalei (67).

Rămîn totuși două aspecte nelămurite: dacă digitala administrată la pacienți asimptomatici cu disfuncție VS sistolică întîrzie sau previne apariția IC, și dacă în IC prelungește supraviețuirea așa cum s-a dovedit pentru IECA I (42, 43b, 52, 53, 65). Pentru prima întrebare nu există în prezent studii concludente, dar datele actuale, care arată că digitala ameliorează disfuncția sistolică și reduce stimularea neuro-hormonală (30, 67), sugerează posibilitatea unui efect favorabil și pledează pentru utilizarea ei precoce, în disfuncții sistolice asimptomatice (46, 53, 65, 75).

Pentru a se obține un răspuns la a doua întrebare, în prezent se derulează un studiu cooperativ internațional multicentric („DIG") care a înrolat 10 000 pacienți cu IC în ritm sinusal, ce urmează să fie tratați cu digoxin sau cu placebo. Rezultatele acestui studiu urmează să fie cunoscute în 1995 sau 1996 (33).

Modul de acțiune a digitalei. Sub numele de digitală, care înseamnă de fapt foile de digitalis purpureea, se înțelege în prezent toată medicația digitalică.

Digitala are trei efecte principale cu implicații terapeutice:

1) Efect inotropic, tradus prin creșterea forței și a vitezei de contracție a miocardului normal și insuficient, avînd ca rezultat deplasarea spre stînga a relației volum-presiune/debit sistolic (fig. 3). Acest efect este nemediat de catecholamine și nu implică AMP ciclic celular (67).

2) Produce o stimulare vagală și o scădere a stimulării simpatice. Acest efect se realizează prin stimularea directă a centrilor vagali și prin activarea barorecepției care este scăzută în IC (30, 67). Efectele clinice ale acestei proprietăți sînt încetinirea conducerii AV la nivelul nodului AV, mai ales în fibrilația atrială.

Aceste două proprietăți conferă digitalei un profil unic în terapie: este singurul medicament inotrop pozitiv care nu produce o activare simpatică, ca derivații catecholaminici și inhibitorii fosfodiesterazei, și este de asemenea singurul depresor al conducerii AV care nu are efect inotrop negativ, cum sînt betablocantele și blocantele influxului de calciu (30).

3) Efecte directe pe proprietățile electrofiziologice ale miocardului. La doze terapeutice și pe miocard indemn sau puțin afectat, aceste efecte sînt neglijabile (67). Pe miocard lezat digitala în doză excesivă, dar și în limite terapeutice, poate avea efect proaritmic prin apariția de postpotențiale tardive în miocardul ventricular și mai ales în fibrele Purkinje (36, 67) (tabelul 7).

4) Efect vasoconstrictor arteriolar și venos direct, efect observat în clinică numai în administrarea i.v. rapidă, sub două minute (67). În administrare orală sau i.v. lentă, rezistențele vasculare nu se modifică, sau chiar scad din cauza prevalenței efectului inotrop pozitiv și de scădere a tonusului simpatic (67).

Mecanismul celular de acțiune a digitalei, care explică efectul inotropic, este cel de inhibare a pompei de sodiu (Na-K-ATP-aza) din membrana fibrei miocardice, cu rezultat creșterea conținutului de Na și de Ca intracelular și o cantitate mai mare de Ca disponibil la nivelul proteinei contractile (67).

ALEGEREA PREPARATELOR DIGITALICE ŞI MODUL LOR DE ADMINISTRARE

Diferenţele dintre preparatele digitalice ţin de proprietăţi farmacocinetice diferite (67). Vechile aserţiuni, după care unele preparate sînt mai bradicardizante, iar altele mai inotropice, sau că unele ar avea un efect particular în cordul pulmonar cronic, nu au fost confirmate şi nu sînt acceptate.

În practică se utilizează în prezent trei grupe de preparate: digoxina şi preparate semisintetice asemănătoare, cu eliminare predominant renală şi cu un timp de 1/2 plasmatică mediu de patruzeci de ore, digitoxina cu inactivare extrarenală şi cu un timp de 1/2 plasmatică lent, de patru-şase zile şi strofantina (ouabaina) cu administrare exclusiv i.v., cu efect foarte rapid şi cu eliminare renală, avînd un T 1/2 mediu de 21 ore (67).

Digoxina are farmacocinetica cea mai bine cunoscută şi este preparatul cel mai folosit în tratamentul de durată pe cale orală. Absorbţia intestinală a digoxinei este între 55 şi 75%, în funcţie de firma producătoare. Într-un studiu mai vechi de biodisponibilitate pentru digoxina manufacturată în România s-a găsit o absorbţie de 60% (21), iar efectele ei clinice indică o menţinere a acestui procent de absorbţie şi în prezent.

Dintre preparatele semisintetice, betametil-digoxina (Lanitop) are avantajul unei biodisponibilităţi mari, de 90–95% şi o instalare rapidă a efectului. Absorbţia rapidă face însă ca în administrare unică, variaţiile nictemerale ale concentraţiei plasmatice să fie mari, motiv pentru care se recomandă o administrare fracţionată în două prize. Echivalarea de doze cu digoxina impune o reducere a dozelor cu aproximativ 30%. Betaacetil-digoxina este tot un preparat semisintetic, cu o absorbţie de 80–85%, dar cu o cinetică mai puţin cercetată. Digitoxina este mai greu de mînuit şi are riscul unei remanenţe prelungite a efectelor toxice în caz de supradozaj. Avînd inactivare extrarenală, ea este recomandată mai ales la pacienţii cu insuficienţă renală.

Instituirea tratamentului cu digoxină se poate face administrîndu-se de la început doza de întreţinere, situaţie în care conţinutul corporal total de digoxină (CCD) şi efectul terapeutic maxim se ating în aproximativ o săptămînă, după care ele rămîn stabile. Cînd este necesar un efect rapid, situaţie întîlnită mai ales în fibrilaţia atrială, se administrează iniţial o doză de încărcare în 1–2 zile şi se continuă cu doza de întreţinere.

Pentru alegerea dozelor de întreţinere se pot utiliza următoarele metode:

În funcţie de greutatea corporală, vîrstă şi prezenţa unor eventuali factori care cresc sensibilitatea la digitală (tabelul 5) se alege o doză, care este de regulă 0,25 mg sau 0,375 mg şi mai rar 0,5 mg sau 0,125 mg. După 10–14 zile de administrare a dozei alese se determină concentraţia plasmatică a digoxinei (CPD), care ar trebui să fie cuprinsă între 1 şi 2 ng/ml. În funcţie de rezultatul determinării, dozajul iniţial este menţinut, sau se fac corecţii de doze, care sînt din nou verificate cu CPD. Această metodă este cea mai sigură şi ea se practică de rutină în alte ţări. La noi în ţară determinarea CPD nefiind accesibilă, este recomandabil să se aplice formulele de calcul ale eliminării zilnice ale digoxinei propuse de Jelliffe şi Brooker

(citate de 67) sau o formulă mai simplă prin care se poate estima CCD la pacienți cu funcție renală normală: CCD = doză de întreținere în mg (corectată pentru % absorbit) × 3,3 (21).

Valoarea absolută a CCD în mg se împarte la greutatea ideală la pacienții cu supragreutate prin exces de țesut adipos sau la greutatea reală găsită la subiecții normo sau subponderali, rezultatul transformîndu-se în µg/kg. CCD optim este cuprins între 8 și 12 µg/kg și în studii mai vechi el a fost găsit bine corelat cu CPD (21).

Sensibilitatea individuală la digitală poate prezenta variații mari între diferiți pacienți sau chiar la același subiect. Aceste diferențe țin de factori legați de farmacocinetică și de condiții clinice permanente sau intercurente și ele explică apariția, uneori neașteptată, a rezistenței la tratament, sau a toxicității la doze și chiar CPD considerate optime (67).

Alterarea farmacocineticii de către medicamente administrate concomitent este rezumată în tabelul 4.

Tabelul 4

Efectele unor medicații asociate asupra terapiei cu digoxin
(după Smith și colab. modificat[67])

I. Efect amplificat Medicament	Mecanismul interacțiunii	Amplitudinea medie a interacțiunii	Corecții recomandate
Chinidina	Scăderea volumului de distribuție și a clearance-ului renal	100%	– Scăderea dozei D cu 50% – Controlul CPD
Amiodarona	Scăderea inactivării D.	70–100%	– Scăderea dozei D cu 50% Controlul CPD
Verapamilul	Scăderea inactivării D.	70–100%	– Scăderea dozei D cu 50% Controlul CPD
Spironolactonă	Scăderea inactivării D.	30%	Controlul CPD
Triamterenul	Scăderea clearance-ului extrarenal	20%	Controlul CPD
Propafenonă	Necunoscut	Crește acțiunea D cu 100%	– Scăderea dozei D cu 50% – Controlul CPD
Eritromicină	Crește biodisponibilitatea prin inactivarea florei intestinale	43–116%	– Scăderea dozei D cu 50% – Controlul CPD
II. Reduc efectul			
Colestiramina	Reduce absorbția	25%	Administrarea D cu 8 ore înaintea Colestiraminei
Antiacide	Necunoscut	25%	Administrare separată
Fenitoină	Necunoscut	30%	Creșterea dozei
Neomicină	Necunoscut	28%	Creșterea dozei
Sulfasalazină	Necunoscut	18%	Creșterea dozei

Prescurtări: CPD = concentrația plasmatică a digoxinei; D. = digoxin

Asocierea antiaritmicelor (chinidina, verapamilul, amiodarona și propafenona) fiind tot mai frecvent practicată, mai ales în fibrilația atrială, impune un control strict al pacientului și dacă este posibil și a CPD. Spironolactona asociată frecvent digitalei reduce și ea eliminarea digoxinei, dar în practică riscul toxicității nu pare crescut semnificativ.

Condițiile clinice care modifică sensibilitatea la digitală sînt rezumate în tabelul 5.

Tabelul 5

Factorii ce modifică sensibilitatea la digoxină

Condiții clinice	Efect	Condiții favorizante
Cardiopatii avansate: IC severă	risc crescut de aritmii	– activarea neuro-hormonală – ischemia miocardică
Diselectrolitemii - hipokaliemia – hipomagneziemia – hiperkaliemia	aritmii aritmii aritmii și blocuri	diuretice, hiperladosteronism, insuficiența renală asociată cu administrare de K, IECA I, spironolactonă și asocierea lor
– hipercalcemia	aritmii	administrarea de calciu i.v.
Acidoza	aritmii	insuficiența respiratorie; acidoza metabolică
Catecholamine și Simpaticomimetice	aritmii	– simpaticomimetice în astm bronșic, picături în nas. – asociate cu xilină în anestezie stomatologică – Dopamina, Dobutamina
Antiaritmice	aritmii	– creșterea riscului de proaritmie
Insuficiență renală	aritmii și alte efecte toxice digitalice	– scăderea eliminării digoxinei – vîrste avansate
Hipotiroidia	aritmii	– crește sensibilitatea la digitală
Hipertiroidia	ineficiența digitalei	– rezistența la digitală

Din datele prezentate în tabelul 5 trebuie subliniate cîteva aspecte:

1. Riscul toxicității digitalice crește proporțional cu gravitatea cardiopatiei și a IC. Acest fapt impune renunțarea la practica curentă de a se crește dozele de digitală în caz de rezistență la tratament. Din contră, la dozele uzuale se indică asocierea vasodilatatoarelor.

2. Riscul legat de hipokaliemie și hipomagneziemie este considerabil la pacienții tratați cu digitală și cu diuretice, mai ales în forme severe de IC în care hiperaldosteronismul secundar este prezent și amplifică eliminarea acestor electroliți (7, 11, 26, 48, 56, 63–64). Prevenirea deficitului de K și de Mg se face cel mai bine prin asocierea spironolactonei (48).

3. În cordul pulmonar cronic ce complică bolile cronice pulmonare asociate cu insuficiență respiratorie, toxicitatea digitalică este și în prezent frecvent întîlnită, deoarece răspunsul la digitală și la diuretice fiind modest, se dau doze mai mari din ambele medicații. Hipoxemia, acidoza respiratorie și deficitul de potasiu explică frecvența crescută a aritmiilor la această categorie de pacienți, la care se administrează adesea și simpaticomimetice antiastmatice, și ele aritmogene. Conduita rațională la acești pacienți este aplicarea măsurilor menite să amelioreze ventilația, cu rezultat reducerea hipertensiunii pulmonare și a încărcării inimii drepte.

4. Evaluarea funcției renale se face cel mai simplu prin determinarea creatininei serice. Valori sub 1,2 mg% permit excluderea insuficienței renale. Excepție fac pacienții vîrstnici, peste 69 ani, la care filtratul glomerular este scăzut cu aproximativ 30–50%, dar creatinina serică se menține normală din cauza scăderii masei musculare și implicit a producției creatininei endogene (2). La acești pacienți dozele de digoxină trebuiesc să fie cu 30–50% mai mici.

MEDICAȚIA INOTROPICĂ NEDIGITALICĂ

Inotropicele nedigitalice utilizate în prezent sînt derivatele catecholaminice: dopamina și dobutamina și inhibitoarele fosfodiesterazei: amrinona, milrinona și enoximona. Administrarea parenterală a acestor preparate în insuficiența cardiacă acută a dat rezultate bune și ea se face curent (67). În tratamentul insuficienței cardiace cronice administrarea lor se face însă ocazional. Dopamina și dobutamina sînt utilizate în agravări, datorită unor condiții intercurente și în IC refractară, în administrare intermitentă și în asociere cu diuretice și cu vasodilatatoare (67), așa cum este descrisă la paragraful respectiv (vezi mai jos).

Inhibitoarele fosfodiesterazei, deși au efecte favorabile atît la nivel cardiac cît și pe circulațiile regionale (16, 29), utilizarea lor pe cale orală și în tratament de durată a dat rezultate nesatisfăcătoare. Astfel, în studiul cooperativ multicentric cu milrinona și placebo (studiul „PROMISE") pacienții cu IC severă tratați cu milrinona au avut o mortalitate cu 28% mai mare decît cei tratați cu placebo (43, 51, 67). Administrarea enoximonei a dat rezultate asemănătoare (43).

Studii electrofiziologice și cu monitorizare ECG Holter nu au demonstrat un efect proaritmic evident al inhibitorilor fosfodiesterazei, dar unele observații pledînd în acest sens (49), aceste preparate au fost incluse pe lista medicamentelor care pot favoriza aritmiile ventriculare (58). Aceste observații, ca și faptul că administrarea lor a fost asociată cu o mortalitate mai mare în studiul „PROMISE", a făcut ca inhibitoarele fosfodiesterazei să nu mai fie recomandate în prezent în tratamentul de durată al IC (43, 51, 67).

ACTUALITĂŢI ÎN TERAPIA DIURETICĂ

Noutăţile în terapia diuretică constau din apariţia recentă a unor diuretice de ansă noi şi reevaluarea locului terapiei cu antagonişti ai aldosteronului, mai ales în ceea ce priveşte utilizarea combinată a acestora cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I şi a rolului preventiv al antialdosteronicelor în apariţia Ar.V. maligne, favorizate de depleţia de K şi Mg. Există de asemenea progrese în cunoaşterea modului de acţiune a diureticelor, dar ele neavînd încă repercursiuni clinice importante nu vor fi prezentate.

Diureticele de ansă noi sînt: bumetanida (BUMED), piretanida (ARELIX), muzoliminul şi torasemidul. Bumetanida şi piretanida au un profil farmacocinetic similar cu cel al furosemidei în ce priveşte efectul diuretic maxim şi timpul de înjumătăţire de 1–2 ore (10, 67). Puterea diuretică este mai mare de patruzeci de ori pentru bumetanidă şi de şase ori pentru piretanidă, dar la doze echivalente efectele sînt similare. În ce priveşte muzoliminul şi torasemidul, ele au timp de înjumătăţire mai lung şi deci un efect diuretic mai susţinut. Aceste efecte nu şi-au dovedit încă avantajele în terapia IC, motiv pentru care utilizarea lor în practică nu s-a impus.

Furosemidul rămîne şi în prezent cel mai utilizat diuretic de ansă. Administrarea orală este mai puţin eficientă la pacienţii cu forme severe de IC şi cu stază viscerală marcată. Deşi nu s-au găsit diferenţe de absorbţie la pacienţii cu şi fără IC, instalarea efectului diuretic maxim este mai lentă şi mai redusă în condiţii de stază viscerală, în timp ce administrarea parenterală are efect mai intens (67). Din acest motiv se recomandă ca tratamentul să fie început prin administrare parenterală, pînă la reducerea congestiei sistemice, după care administrarea orală este de regulă eficientă.

Antagoniştii aldosteronului: spironolactona şi canrenoatul de potasiu, deşi sînt utilizaţi de peste 25 ani, au fost intens studiaţi în ultimul timp, din cauza progreselor în cunoaşterea rolului aldosteronului în IC (11, 13b, 26, 48, 67, 68) (fig. 5).

Hiperaldosteronismul apare în forme mai avansate de IC în cadrul activării neuro-hormonale (11, 30, 67) (fig. 5), dar izolat, poate fi prezent şi la pacienţii cu forme mai uşoare, dacă sînt trataţi cronic cu diuretice (67, 70b). Hiperaldosteronismul are trei efecte adverse principale în IC: 1) produce rezistenţa la saluretice; 2) favorizează depleţia de K şi de Mg, cu posibile efecte aritmogene; 3) ar contribui la remodelarea structurală a miocardului şi la progresivitatea IC.

1. Rezistenţa la saluretice se explică prin vasoconstricţia arteriolelor renale, scăderea filtratului glomerular şi a cantităţii absolute de sodiu care intră în tubii renali. Deşi blocarea absorbţiei sodiului la nivelul ansei Henle sub acţiunea diureticelor de ansă face să ajungă mai mult sodiu la tubul colector unde acţionează aldosteronul, cantitatea absolută de sodiu este redusă, iar hiperaldosteronismul determină o reabsorbţie importantă a sodiului cu rezultat rezistenţă la diuretic (11, 19, 23, 31, 38). Asocierea spironolactonei la diuretic de ansă previne acest efect, iar aceste diuretice combinate permit în prezent menţinerea la greutatea uscată a majorităţii pacienţilor cu IC avansate. Dozele de spironolactonă utilizate în acest scop la pacienţii cu IC severe sînt de 50–100 mg/zi (67).

2. Depleţia de K şi Mg cu efect aritmogen. Hiperaldosteronismul produce depleţie de potasiu prin activarea schimbului Na-K la nivelul tubului colector. Acest

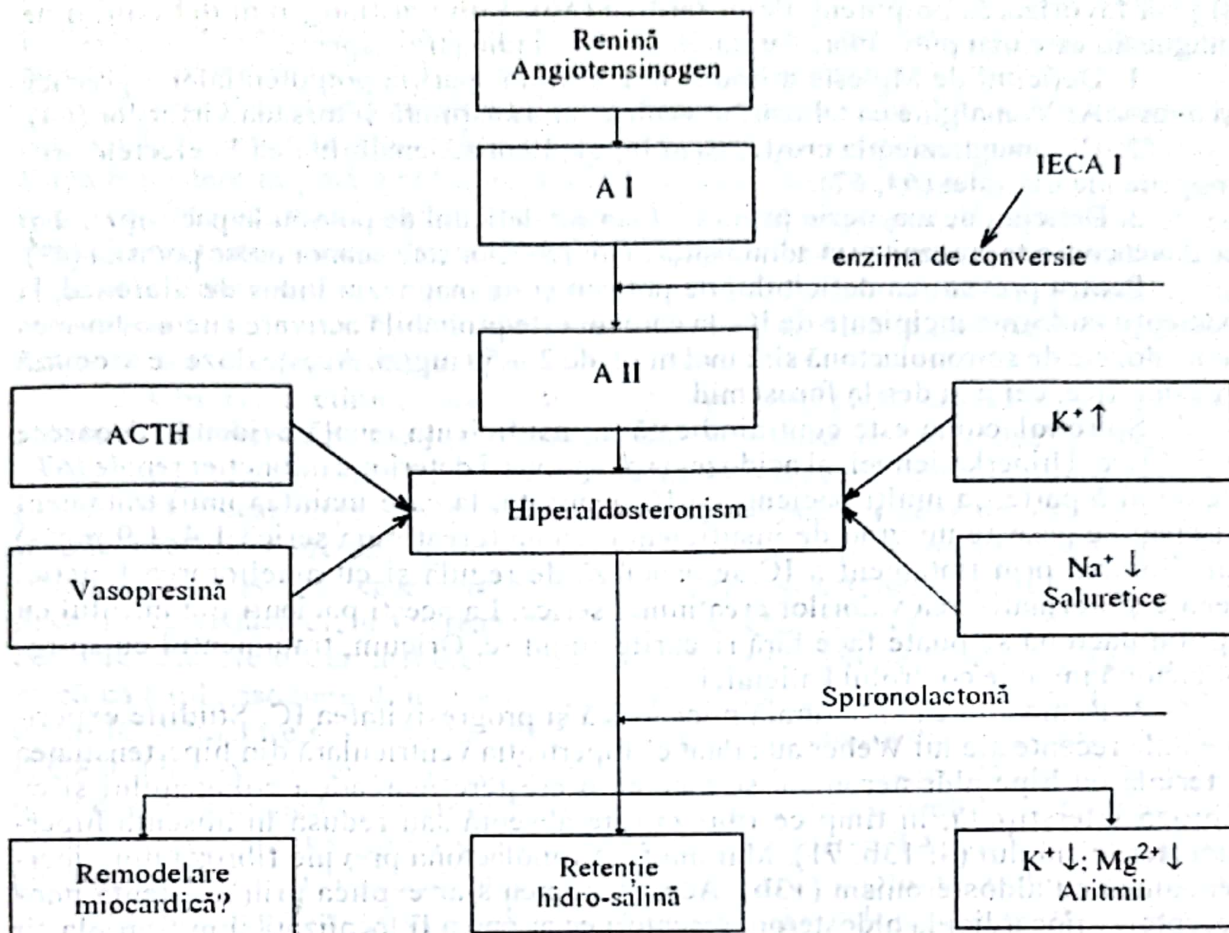


Fig. 5. Cauzele și efectele hiperaldosteronismului secundar din IC și acțiunea medicamentelor antialdosteronice.

efect este cunoscut de mult, dar el a fost recent reconsiderat în IC datorită recunoașterii frecvenței mari a Ar.V. și a morților subite și implicit a posibilităților de a se reduce acest risc, prin prevenirea diselectrolitemiei (26, 37, 48, 56, 63). Într-o analiză a mai multor studii referitoare la riscul aritmogen al deficitului de potasiu indus de terapia diuretică, efectuată de Schulman și Narins (63), majoritatea rezultatelor confirmă existența acestui risc. O analiză similară efectuată de Podrid asupra unor studii care au cercetat relația dintre Ar.V. și hipokaliemie, a dat rezultate asemănătoare (56). Dycker găsește la pacienții cu IC tratați cu diuretice un deficit de K muscular la 52% și hipokaliemie la 42% din cazuri, deficitul de magneziu fiind găsit la 43% și hipomagneziemia la 37% (26). Același autor arată că suplimentarea de K nu corectează deficitul de K deoarece o creștere a kaliemiei de 0,2–0,3 mmol/l este suficientă pentru a crește aldosteronismul și eliminarea de K (26). Spironolactona previne aceste efecte și este superioară suplimentării de K.

Studii electrofiziologice rezumate de Podrid arată că hipokaliemia alterează propietățile electrofiziologice ale miocardului, cu rezultat creșterea automatismului și scăderea conducerii, condiții favorizante ale Ar.V (56). În plus, deficitul de K crește sensibilitatea la efectele aritmogene ale digitalei, tot prin creșterea automatismului

și prin favorizarea potpotențialelor tardive (56). Rolul aritmogen al deficitului de magneziu este mai puțin clar, dar datele actuale indică trei aspecte:

1. Deficitul de Mg este aritmogen, facilitînd apariția potpotențialelor precoce și a unor Ar.V. malgine ca tahicardia ventriculară susținută și torsada vîrfurilor (64).

2. Hipomagneziemia crește, ca și hipokaliemia, sensibilitatea la efectele aritmogene ale digitalei (64, 67).

3. Deficitul de magneziu însoțește frecvent deficitul de potasiu la pacienții tratați cu diuretice și este prevenit prin administrarea diureticelor care economisesc potasiul (48).

Pentru prevenirea deficitului de potasiu și de magneziu indus de diuretice, la pacienții cu forme incipiente de IC, la care nu este probabilă activarea neuro-hormonală, dozele de spironolactonă sînt mai mici, de 25–50 mg/zi. Aceste doze se asociază la saluretice, cel mai des la furosemid.

Spironolactona este contraindicată în insuficiența renală evidentă, deoarece există riscul hiperkaliemiei, al acidozei și al agravării deteriorării funcției renale (67). Pe de altă parte, la mulți pacienți cu IC avansată, la care înaintea unui tratament eficient se găsește un grad de insuficiență renală (creatinina serică 1,4–1,9 mg%) ameliorarea prin tratament a IC se asociază de regulă și cu ameliorarea funcției renale și normalizarea valorilor creatininei serice. La acești pacienți tratamentul cu spironolactonă se poate face fără riscurile amintite. Oricum, tratamentul cu spironolactonă impune controlul kaliemiei.

3. Remodelarea structurală miocardică și progresivitatea IC. Studiile experimentale recente ale lui Weber au arătat că hipertrofia ventriculară din hipertensiunea arterială cu hiperaldosteronism se face cu o creștere marcată a colagenului și cu fibroză interstițială, în timp ce fibroza este absentă sau redusă în absența hiperaldosteronismului (4, 13b, 71). Mai mult, spironolactona previne fibroza din hipertensiunea cu aldosteronism (13b). Acest fenomen s-ar explica prin existența unor receptori miocardici la aldosteron, receptori ce ar putea fi localizați și în fibroblaștii din miocard. Sub acțiunea aldosteronului acești fibroblaști ar crește sinteza de colagen de tip I, efect care în final ar duce la fibroza miocardică (71). Deși aceste ipoteze sînt încă speculative, remodelarea structurală a miocardului în IC este în prezent acceptată și ea explică progresivitatea afecțiunii (27, 66). Posibilitatea ca aldosteronul să joace și un rol local în remodelare este luată serios în considerație (71), iar efectul probabil benefic al antagoniștilor aldosteronului în prevenirea remodelării, mai ales cînd aceștia au și alte efecte favorabile în IC, justifică lărgirea utilizării lor.

ASOCIEREA SPIRONOLACTONEI CU INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI I ÎN TRATAMENTUL IC SEVERE

Angiotensina II (A II) fiind unul din stimulii producției de aldosteron, o dată cu lărgirea utilizării IECA I în tratamentul IC, s-a crezut că se va obține și o scădere a hiperaldosteronismului și a depleției de potasiu și de magneziu, cu ajutorul pre-

paratelor din această categorie. Rezultatele unor studii experimentale şi clinice nu au confirmat această ipoteză şi au oferit observaţii interesante:

1. Fenomenul de scăpare a inhibării producției de aldosteron sub tratament cu captopril, observat de Staessen şi colab. la pacienţi cu hipertensiune arterială (68). După o scădere iniţială a aldosteronului plasmatic, acesta revine la valori mai mari decît cele de control cu toată creşterea dozelor de captopril. Acest fenomen se explică prin factorii multipli care controlează producţia de aldosteron, factori din care A II este doar unul din ei (70b) (fig. 5). Blocarea incompletă a excesului de aldosteron în IC explică probabil şi tendinţa la hipokaliemie observată la pacienţi trataţi cu IECA I şi diuretice de ansă (7, 22, 70).

2. Observaţii clinice care au arătat că la pacienţi cu IC severă şi rezistentă la asociere de diuretice de ansă şi spironolactonă, asocierea de „minidoze" de captopril (6 mg sau 3 mg/zi) este urmată de restabilirea diurezei şi de o ameliorare clinică (7, 22, 70). Acest răspuns s-ar explica prin efectul acestor doze de a scădea rezistenţele arteriolare aferente glomerulare (23). Invers, la pacienţi trataţi cu diuretice de ansă şi IECA I, la care controlul simptomelor şi semnelor de IC a fost sau a devenit nesatisfăcător, asocierea spironolactonei la IECA I şi diuretice a dus la reducerea IC. Aceste observaţii efectuate de van Vliet (70) şi de Dahlstrom (22) sugerează că tripla asociere diuretice de ansă – IECA I – spironolactonă ar permite controlul IC refractare şi ele s-ar explica tot prin efectul antialdosteronic incomplet al IECA I. Observaţii personale confirmă eficienţa acestei asocieri la cazuri selecționate, dar şi recomandarea că tratamentul trebuie făcut sub controlul strict al diurezei, tensiunii arteriale, kaliemiei şi a funcţiei renale. Scăderea TA sub captopril poate produce oligurie şi hiperkaliemie. Dozele iniţiale de captopril trebuie să fie de 3–6 mg/zi, la unii pacienţi ele putînd fi apoi crescute pînă la cele uzuale de 50–100 mg/zi.

TRATAMENTUL VASODILATATOR ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ

Tratamentul vasodilatator a însemnat un progres important în anii '70 şi '80, şi în prezent el are un loc bine definit în terapia pacienţilor cu IC. În tratamentul de durată s-au dovedit eficiente nitroglicerina şi nitraţii cu efect prelungit, asocierea isosorbitdinitrat-hidralazină şi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I (1, 18–20, 47, 62, 67). Nitroglicerina în administrare sublinguală şi intravenoasă şi nitroprusiatul sînt utilizate pentru tratamentul insuficienţei cardiace acute şi nu sînt prezentate în acest material.

Isosorbit-dinitratul administrat oral şi nitroglicerina pe cale transdermală au efect predominant venodilatator, scăzînd presiunea de umplere şi mai puţin de dilatare arterială cu scădere de postsarcină (62). În general, aceste preparate au un efect asemănător cu diureticele asupra umplerii ventriculare, dar faţă de acestea au avantajul

că nu produc depleție de potasiu și de volum. Ca vasodilatatoare unice ele sînt indicate mai ales în disfuncția diastolică izolată din cardiopatia ischemică cronică și hipertensiunea arterială (67), condiții în care pot ameliora dispneea (fig. 3).

Isosorbit-dinitratul și isosorbit-mononitratul, care au efecte asemănătoare, în tablete sau capsule de 10, 20, 40, 60 și 120 mg, se administrează în 3–4 doze /zi. Între doze este bine să existe un interval liber de 3–4 ore, iar noaptea și mai lung, pentru a se evita instalarea toleranței. Dozele inițiale trebuiesc să fie mai mici, deoarece la începutul tratamentului apare adesea cefalee intensă care diminuă și dispare ulterior, permițîndu-se continuarea tratamentului cu doze crescînde.

Nitroglicerina transdermală, cu plasturi de 5 și 10 mg poate fi folosită și în tratamentul de durată, cu precauția de a se lăsa un interval liber de 8–12 ore, tot pentru prevenirea toleranței (62).

Hidralazina 300 mg/zi asociată cu isosorbit-dinitrat 40 mg de patru ori /zi a fost primul tratament vasodilatator care într-un studiu cooperativ multicentric (VHEFT) s-a dovedit că poate prelungi supraviețuirea pacienților cu IC congestivă (18). Asocierea acestor vasodilatatoare acționează atît pe vene (isosorbit-dinitratul) cît și pe artere (hidralazina). Ultimul efect crește debitul cardiac prin ușurarea golirii VS contra unor rezistențe mai mici (18, 67), iar venodilatația scade presiunea de umplere și dispneea. Efectul vasodilatator balansat, arterial și venos, face ca VS să opereze pe o curbă volum / presiune-debit sistolic mai avantajoasă (fig. 3).

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI I (IECA I)

Preparatele cele mai studiate din această clasă în IC sînt captoprilul, enalaprilul și mai recent lisinoprilul. Quinaprilul și ramiprilul au fost cercetate mai ales în hipertensiunea arterială.

Modul de acțiune al IECA I nu este pe deplin înțeles, deoarece în IC s-au dovedit eficienți și în stadii inițiale. În studiile multicentrice SOLVD și SAVE (42, 46, 53, 55, 60, 65, 75) administrarea precoce a enalaprilului și, respectiv a captoprilului, la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică după infarct miocardic, s-a dovedit capabilă să prevină apariția IC, sau chiar să reducă gradul disfuncției sistolice. Explicația acestui efect ar fi acțiunea asupra sistemului renină-angiotensină local, tisular, inclusiv miocardic (27, 66). Astfel, în prezent se conturează două tipuri de acțiune a A II și a IECA I în IC: un efect general și unul local.

1. Efectul general al IECA I este destul de bine cunoscut și el este rezumat în fig. 5. Astfel A II are un efect vasoconstrictiv general crescînd rezistențele arteriolare, inclusiv renale, și mai ales pe arteriola aferentă, cu efect creșterea fracției de filtrare (23, 38). În plus A II este unul din stimulii producției de aldosteron, intervenind astfel în retenția de sodiu și în eliminarea de K din IC și potențează de asemenea efectele vasculare și cardiace ale catecholaminelor. IECA I blochează parțial aceste efecte rezultînd o acțiune vasodilatatorie balansată, arteriolară și venoasă, la

care contribuie și un exces de bradikinină, aceasta fiind și ea inactivată de enzima de conversie (31, 42, 67). În ce privește efectul de reducere a producției de aldosteron, acesta s-a dovedit incomplet, deoarece factorii care controlează producția de aldosteron sînt multipli (fig. 5) (68, 70a).

2. Efectele locale, de remodelare structurală, ale sistemului renină-angiotensină (R-A). Există în prezent numeroase argumente experimentale și clinice care indică existența unei activități locale, tisulare a sistemului R-A și a enzimei de conversie, activitate independentă de A II circulantă și care pare a fi implicată în remodelarea structurală miocardică, vasculară și renală (4, 24–25, 27, 31, 53, 66, 70a, 71).

În miocard activarea sistemului R–A și un exces de A II apare precoce în disfuncția ventriculară, stimulul activării sistemului fiind creșterea wall-stress-ului parietal (27, 66) (fig. 4). Efectele excesului de A II miocardic ar fi, după Dzau, o creștere directă a inotropismului, potențarea efectului catecholaminelor cu efect inotrop, dar și aritmogen, vasoconstricție coronariană și expresia protooncogenelor cu rezultat hipertrofia miocitelor, proliferarea fibroblaștilor și creșterea colagenului. Acest ultim efect este progresiv și duce în final la așa-numita „cardiomiopatie de supraîncărcare" și la insuficiența cardiacă terminală, indiferent de natura ischemică sau neischemică a cardiopatiei inițiale (fig. 4) (27). Efectele terapiei cu IECA I și mai ales posibilitatea creșterii supraviețuirii (18, 20, 74–75), ca și oprirea remodelării geometriei ventriculare, notată în studiile SOLVD și SAVE ar putea fi explicate prin stoparea acestui proces local (42, 50, 53, 55, 60, 75).

Remodelarea vaselor musculare în IC constă din îngroșarea pereților printr-un conținut mai mare de apă și sodiu, hipertrofie musculară și proliferare de colagen (23–25, 59). Aceste efecte sînt notate în hipertensiunea arterială, dar și în insuficiența cardiacă cu normotensiune. Creșterea conținutului de sodiu și de apă este pusă pe seama retenției hidro-saline, a excesului de aldosteron și de A II, iar hipertrofia musculară și creșterea conținutului de colagen din vase ar fi rezultatul activării de către A II și catecholamine a protooncogenelor din peretele vascular, A II jucînd astfel rolul unui factor endogen de creștere (25).

Rezultatul remodelării vaselor musculare în IC este scăderea perfuziei musculare ce duce la scăderea consumului de O_2 și a metabolismului oxidativ muscular. Aceste efecte explică oboseala musculară din IC și rezultatele inițial inexplicabile ale tratamentului cu IECA I: deși efectul cardiac al IECA I apare prompt, iar determinările hemodinamice la efort arată o creștere evidentă a FEVS, capacitatea de efort nu se ameliorează. Repetarea investigațiilor a arătat că o ameliorare și a prestației la efort se obține abia după cîteva luni de tratament cu IECA I, paralel cu creșterea perfuziei musculare și normalizarea metabolismului oxidativ. Aceste observații sintetizate de Drexler (25) sugerează că tratamentul cu IECA I produce, pe lîngă efectul vasodilatator prompt, și un efect mai lent de regresie a remodelării arterelor musculare (24–25, 59, 69).

Acțiunea glomerulară a A II are inițial efect compensator, deoarece scăderea perfuziei renale din IC este corectată prin creșterea rezistențelor arteriolare glomerulare, mai ales pe arteriola eferentă, cu rezultat creșterea fracției filtrate. Pe termen lung însă, creșterea presiunii intraglomerulare indusă de vasoconstricția predominentă a arteriolei eferente duce la proliferare mezangială și la scleroza glomerulară (23, 38).

Aceste efecte ale A II pe circulația glomerulară explică unele efecte ale tratamentului cu IECA I în IC: primele doze de IECA I produc adesea scăderea presiunii

arteriale şi o creştere moderată a creatininei serice, fapt explicabil prin scăderea fracţiei filtrate. Acest efect de creştere a creatininei serice, fără alterarea funcţiei renale globale, a fost observat şi în studiul cooperativ CONSENSUS (74). Pe termen lung se apreciază că efectele tratamentului cu IECA I sînt benefice, acesta prevenind şi scleroza glomerulară (23).

Rezultatele clinice ale tratamentului cu IECA I la numeroase serii cercetate pot fi rezumate astfel:

1. IECA I produc ameliorare simptomatică promptă la pacienţi cu forme avansate de IC (clasa funcţională NYHA III şi IV). Iniţial se obţine o creştere a performanţei sistolice, cu creşterea FEVS, o reducere a volumului diastolic şi adesea reducerea cardiomegaliei. După cîteva luni de tratament se poate obţine şi o creştere a capacităţii de efort şi a consumului de O_2 (24–25, 69).

2. Creşterea duratei de supravieţuire cu 36% în comparaţie cu placebo în studiul CONSENSUS cu enalapril (74) şi rezultate similare în alte studii cooperative tot cu enalapril, cum este SOLVD (55, 60, 75) şi cu captopril (18, 50). Efectele asupra supravieţuirii au fost mai mari cu IECA I decît cu asocierea isosorbit-dinitrat-hidralazină în studiul VHEFT II (20).

3. La pacienţi cu disfuncţie ventriculară sistolică asimptomatică mai ales după infarct miocardic (FEVS sub 35% sau sub 40% şi dilatare şi remodelare incipientă), cercetaţi în studiile cooperative SOLVD şi SAVE, tratamentul cu IECA I a produs, în comparaţie cu pacienţii trataţi cu placebo, o scădere semnificativă a apariţiei IC simptomatice. Mai mult, s-a notat posibilitatea reducerii disfuncţiei sistolice la grupul tratat activ (46, 53, 65, 75). Deşi date pe serii mari lipsesc pentru alte boli, este de presupus că efecte similare se pot obţine şi în disfuncţiile sistolice asimptomatice din hipertensiunea arterială şi insuficienţa mitrală şi aortică. De aici recomandarea ca în astfel de cazuri IECA I să fie administraţi precoce (43b–44). Această indicaţie se face pe baza avantajelor hemodinamice şi pe posibilitatea încă neverificată în clinică (44) de prevenire a remodelării structurale.

Modul de administrare şi indicaţiile IECA I. Principalii IECA I utilizaţi în IC sînt captoprilul, enalaprilul şi lisinoprilul. Caracteristicile farmacocinetice principale şi dozele uzuale ale acestor preparate sînt rezumate în tabelul 4.

Tabelul 6

Principalele proprietăţi farmacocinetice ale unor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I (IECA I) utilizaţi în tratamentul insuficienţei cardiace

Preparatul	absorbţie intestinală	metaboliţi activi	efect maxim (ore)	t 1/2 (ore)	eliminare	doza (mg/zi)
Captopril	70	–	1,5	1,7	renală	12,5–50 la 8 ore (în IRC la 12 ore)
Enalapril	60–70	enalaprilat	4–6	7–8*	renală	2,5–10 la 12 ore (1 doza în IRC)
Lisinopril	16	–	6–8	30	renală	5–20 mg 1–2 doze /zi

* pentru enalaprilat
Prescurtări: IRC – Insuficienţa renală cronică

În principiu toate preparatele menționate au efecte hemodinamice similare, diferențele dintre ele fiind de farmacocinetică. Nu este încă demonstrat că ar exista și diferențe de acțiune între diferiții IECA I. Captoprilul, avînd o instalare mai rapidă a efectului și un timp de acțiune mai scurt, ni s-a părut mai ușor de mînuit la pacienții cu IC normotensivi sau cu tendința la hipotensiune. Enalaprilul și lisinoprilul au un efect maxim mai tardiv și o durată mai lungă a efectului. Acest profil farmacocinetic și farmacodinamic are avantajul unei stabilități mai mari a acțiunii și o administrare de numai 1–2 ori /zi față de captopril. Dezavantajul principal, mai ales la instituirea tratamentului, este că efectele hipotensoare excesive pot apare mult timp după administrare și face mai grea mînuirea preparatului.

Astfel, în studiul CONSENSUS la doza inițială de 10 mg/zi enalapril, la 11,8% din pacienți tratamentul a trebuit întrerupt din cauza unei hipotensiuni simptomatice. După scăderea dozei inițiale la 2,5 mg/zi, procentul a scăzut la 3,2% (74). Și captoprilul produce frecvent hipotensiune, dar efectul apare și dispare rapid, iar pacientul fiind sub observație atentă, măsurile corective necesare și ajustările de doze se fac prompt. Cu toate acestea, două studii mari (CONSENSUS și SOLVD) care au utilizat enalapril nu au găsit că preparatul pune probleme speciale de toleranță.

PRINCIPIILE GENERALE DE TRATAMENT CU IECA I

1. Utilizarea unor doze inițiale mici, jumătate din dozele obișnuite, din cauza riscului „efectul primei doze" de a produce hipotensiune simptomatică. Pacientul trebuie urmărit atent, iar TA măsurată în clino și ortostatism la timpul de acțiune maximă al preparatului. Alegerea dozei se face în funcție de TA de fond. La pacienții hipertensivi se pot utiliza inițial doze mai mari (12,5 mg sau 25 mg captopril, 5–10 mg enalapril sau lisinopril), dar la pacienții normotensivi și mai ales la cei cu valori de TA sistolică la limita inferioară a normalului, dozele trebuie să fie mici (3–6 mg captopril, 2,5 mg enalapril). Creșterea dozelor trebuie să se facă treptat pe paliere de 2–3 zile, sub controlul simptomelor de hipotensiune ortostatică, a TA, diurezei, ureei și creatininei serice, pînă la doza considerată satisfăcătoare. În această perioadă este de preferat să nu se administreze diuretice.

2. Instituirea tratamentului cu IECA I este preferabil să fie făcută la pacient stabil volemic. În cazurile cu IC cu edeme importante este recomandabil ca acestea să fie reduse prin tratament diuretic viguros, iar IECA I să fie instituite după o pauză de 2–4 zile de diuretice. La pacienții fără edeme mari se poate începe inițial cu IECA I, iar diureticele să fie adăugate ulterior. Aceste recomandări se fac deoarece riscurile hipotensiunii sînt cu atît mai mari cu cît pacientul are tendință la hipovolemie indusă de diuretice (7, 67, 74).

3. Problema funcției renale trebuie avută în vedere la indicația și după instituirea tratamentului cu IECA I, deoarece cinetica IECA I este dependentă de funcția renală, iar pe altă parte, A II poate avea un rol compensator în menținerea filtratului glomerular (23). La vîrstnicii cu IC se apreciază că filtratul glomerular este mai

scăzut, între 40 şi 70 ml/min. (2). Din acest motiv dozajul IECA I trebuie să fie mai mic, iar dozele administrate la intervale mai mari (captopril 2 doze/zi, enalapril şi lisinopril 1 doză/zi). Diureza, creatinina serică şi ureea plasmatică trebuie urmărite la intervale scurte după instituirea tratamentului.

Indicațiile tratamentului cu IECA I se fac în prezent pe baza efectelor hemodinamice generale certe ale acestor preparate, efecte care sînt bine documentate. Efectele locale tisulare deşi sugerate de multe date experimentale, nu au fost încă documentate convingător în clinică. Ca atare IECA I sînt indicați în:

1) IC din cardiopatia hipertensivă şi chiar în hipertensiunea fără IC, ca tratament hipotensor, şi de prevenire sau regresie a hipertrofiei ventriculare stîngi.

2) IC din cardiopatii cu afectare primară a contractilității, cum sînt cardiomiopatiile dilatative idiopatice, inclusiv alcoolice şi ischemice.

3) IC din insuficiența aortică şi mitrală, pură sau predominantă hemodinamic. În cardiopatiile de mai sus există în prezent argumente că IECA I administrați în condițiile existenței unei disfuncții sistolice asimptomatice ar preveni apariția IC clinic manifestă (43b–44). Din acest motiv aceste preparate se pot administra şi la pacienții din această categorie, inclusiv în infarctul miocardic recent, aşa cum rezultă din studiile SOLVD şi SAVE (42, 52, 55, 60, 75).

Contraindicațiile IECA I sînt hipotensiunile permanente (TA sistolică de 90 mmHg sau mai mică), insuficiențele renale avansate cu normotensiune (creatinină serică peste 2 mg%) şi IC asociată cu stenoze valvulare (stenoza mitrală sau aortică semnificativă). Deşi există observații conform cărora IECA I ar putea fi administrate şi în aceste condiții, toleranța lor este adesea rea şi riscul unor accidente produse de hipotensiune este mare. Acest risc se explică prin existența unui obstacol fix la umplerea sau la golirea VS şi absența efectului de bază a IECA I: creşterea debitului sistolic la scăderea rezistențelor arteriale. Efectul vasodilatator nefiind corectat prompt de creşterea debitului sistolic se poate produce hipotensiune importantă.

O altă contraindicație este condiția rară de existență a unei stenoze de arteră renală bilaterală. Ea trebuie suspectată la pacienții cu IC şi hipertensiune arterială la care instituirea tratamentului cu IECA I este urmată de scăderea diurezei şi creşterea azotemiei, concomitent cu tendință la hipotensiune.

TRATAMENTUL ARITMIILOR VENTRICULARE DIN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Importanța problemei ține de frecvența mare a aritmiilor ventriculare în IC, ce sînt recunoscute de cînd se practică în mod curent monitorizarea ECG Holter, de frecvența mare a morților subite în IC, frecvență estimată la peste 40% din totalul deceselor (45, 58) şi de posibilitatea teoretică, ca prin tratamentul lor să se reducă riscul morții subite şi să se prelungească supraviețuirea. Ca urmare, numeroase studii efectuate în ultimul deceniu în această problemă au avut ca obiectiv următoarele aspecte:

1. Mecanismul aritmiilor ventriculare din IC.
2. Prevalența lor în IC.
3. Semnificația lor prognostică.
4. Posibilitățile actuale de reducere sau de suprimare a aritmiilor ventriculare în IC și
5. Întrebarea dacă reducerea aritmiilor ventriculare reduce riscul morții subite în IC.

1. **Mecanismul producerii Ar.V. și al morții subite în IC** este în prezent destul de bine cunoscut. Factorii implicați în producerea acestor condiții sînt rezumați în fig. 6 și în tabelul 7 (5, 36). Conform conceptului prezentat în fig. 6 din cauza unor alterări structurale, miocardul devine vulnerabil la factori modulanți ocazionali, iar extrasistolele ventriculare care apar frecvent și la subiecții sănătoși, pot declanșa Ar.V. maligne (5). Un alt fapt important este acela ca factorii modulanți (26, 37, 56, 61) și chiar unii factori structurali miocardici, cum ar fi dilatarea cavităților ventriculare, pot fi preveniți sau reduși prin tratament (1, 53, 65–66). Dintre rolul factorilor modulanți este de subliniat rolul activării neuro-hormonale, deficitul de K și de Mg (26, 37, 56, 63) și chiar al unor medicamente, inclusiv antiaritmice (tabelul 7). Dintre medicamente, simpaticomimeticele și inhibitoarele fosfodiesterazei favorizează apariția Ar.V., IECA I pare să le reducă riscul, iar digitala are un efect neutru (8, 36).

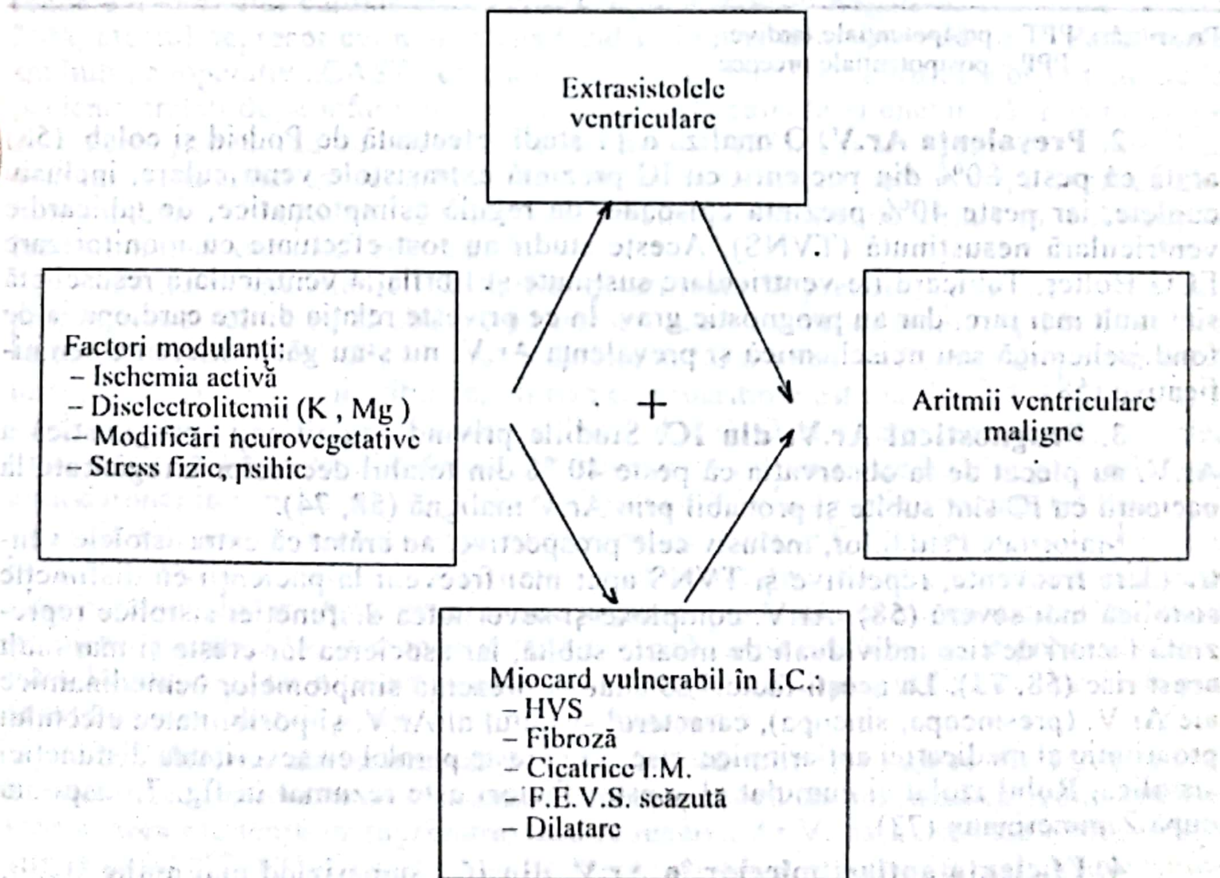


Fig. 6. Mecanismul aritmiilor ventriculare maligne din IC (modificat după Bayes de Luna-5) (HVS: hipertrofia ventriculară stîngă; FEVS: fracția de ejecție a ventriculului stîng).

Tabelul 7

Mecanisme electrofiziologice posibile ale aritmiilor în IC (după Gorgels şi colab. modificat-36)

Modificări structurale	Mecanism electrofiziologic
– Cicatrice – Fibroza – Dilatare – Hipertrofia – Ischemia	– reintrare – reintrare – reintrare, PPT – PPT – reintrare, automatism crescut
Exces de stimulare simpatică	– PPP, PPT, automatism crescut
Electroliţi – Deficit de K şi Mg	 – PPP, PPT, automatism crescut
Medicamente – Digitala – Diuretice – Inotropice – Antiaritmice	 – PPT, automatism crescut – PPP, PPT – reintrare, PPT, automatism crescut – reintrare, PPP

Prescurtări: PPT – postpotenţiale tardive
PPP – postpotenţiale precoce

2. **Prevalenţa Ar.V.** O analiză a 11 studii efectuată de Podrid şi colab. (58) arată că peste 80% din pacienţii cu IC prezintă extrasistole ventriculare, inclusiv cuplete, iar peste 40% prezintă episoade, de regulă asimptomatice, de tahicardie ventriculară nesusţinută (TVNS). Aceste studii au fost efectuate cu monitorizare ECG Holter. Tahicardiile ventriculare susţinute şi fibrilaţia ventriculară resuscitată sînt mult mai rare, dar au prognostic grav. În ce priveşte relaţia dintre cardiopatia de fond ischemică sau neischemică şi prevalenţa Ar.V. nu s-au găsit diferenţe semnificative (58).

3. **Prognosticul Ar.V. din IC.** Studiile privind semnificaţia prognostică a Ar.V. au plecat de la observaţia că peste 40 % din totalul deceselor înregistrate la pacienţii cu IC sînt subite şi probabil prin Ar.V malignă (58, 74).

Majoritatea studiilor, inclusiv cele prospective, au arătat că extrasistolele ventriculare frecvente, repetitive şi TVNS apar mai frecvent la pacienţii cu disfuncţie sistolică mai severă (58). Ar.V. complexe şi severitatea disfuncţiei sistolice reprezintă factori de risc individuali de moarte subită, iar asocierea lor creşte şi mai mult acest risc (58, 73). La aceşti factori se adaugă prezenţa simptomelor hemodinamice ale Ar.V. (presincopa, sincopa), caracterul susţinut al Ar.V. şi posibilitatea efectului proaritmic al medicaţiei antiaritmice, risc care creşte paralel cu severitatea disfuncţiei sistolice. Rolul izolat şi cumulat al acestor factori este rezumat în fig. 7, inspirată după Zimmermann (73).

4. **Eficienţa antiaritmicelor în Ar.V. din IC.** Sumarizînd mai multe studii, Nina Rehnquist confirmă eficienţa medicaţiei antiaritmice din clasele I (a, b şi c), II şi III în suprimarea Ar.V. Acest efect variază între 50 % pentru betablocante şi 80% pentru procainamidă şi propafenonă (61). Pe de altă parte, autoarea arată că la

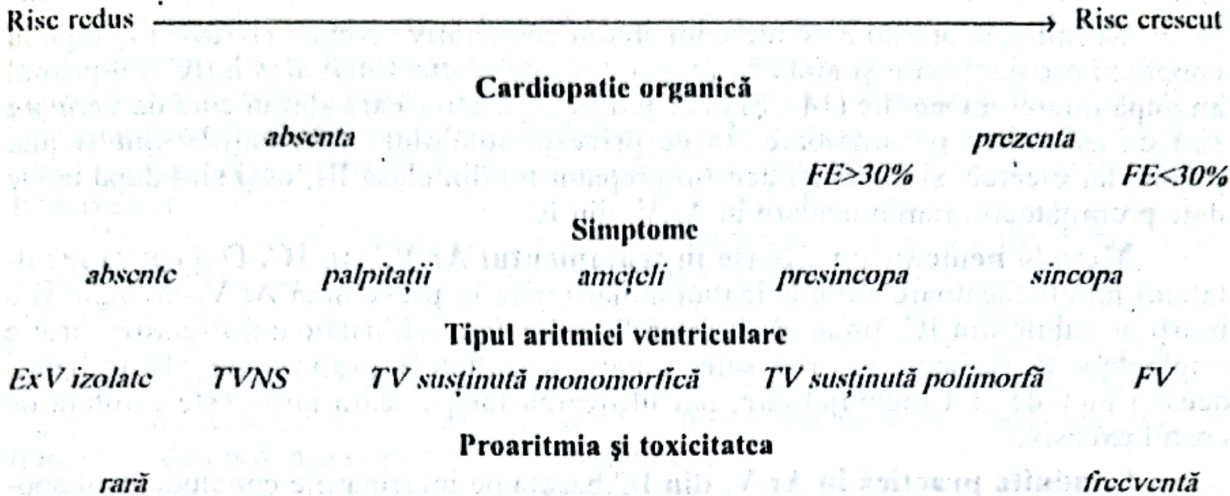


Fig. 7. Factorii după care se apreciază riscul aritmiilor ventriculare (modificat după Zimmermann-73) (FE: fracție de ejecție; Ex.V: extrasistole ventriculare; TV: tahicardie ventriculară; TVNS:tahicardie ventriculară nesusținută; FV: fibrilație ventriculară)

pacienții cu IC, riscul unei acțiuni proaritmice crește de mai multe ori, iar efectul de scădere a debitului cardiac traducînd o acțiune inotrop negativă, este între 10% și 25%, efectul depresor cel mai intens fiind întîlnit la disopiramidă (61). Rezultatele studiului cooperativ „CAST" care au arătat o creștere a numărului morților subite la pacienții tratați după infarct miocardic acut cu flecainidă și encainidă în comparație cu placebo, concordă cu observațiile de mai sus (28). Un alt factor care complică administrarea antiaritmicelor în IC este alterarea farmacocineticii lor, din cauza disfuncției renale și hepatice (72). Din acest motiv se recomandă utilizarea, cel puțin la început, a unor doze sub cele uzuale.

Dintre medicamentele antiaritmice utilizate în prezent, rezultatele cele mai promițătoare par să se fi obținut pe termen scurt cu amiodarona (5, 14, 39) și cu betablocantele (36, 56–58, 61). Amiodarona în IC ar avea o eficiență de pînă la 70% în suprimarea activității aritmice, un risc de proaritmie estimat între 5% și 15% și o scădere nesemnificativă a debitului cardiac (54, 61). Deși efectele secundare, mai ales tiroidiene și pulmonare, sînt destul de frecvente în administrare îndelungată, eficiența amiodaronei în suprimarea Ar.V. la pacienții cu IC o fac să fie utilizată tot mai frecvent, fie singură fie în asociere cu alte preparate, cum ar fi mexiletina. În ce privește betablocantele, eficiența lor antiaritmică este destul de modestă, dar rezultatele obținute în prevenirea morților prin aritmie la pacienții cu infarct miocardic (14) a ridicat problema utilizării lor și în insuficiența cardiacă. Deși betablocantele pot fi administrate la pacienții cu alterare moderată a funcției sistolice, utilizarea lor în forme severe de insuficiență cardiacă nu este recomandată.

5. Eficiența antiaritmicelor în reducerea morților subite din IC. Concluziile analizelor efectuate pe numeroase observații arată că, deși medicația antiaritmică este adesea eficientă în suprimarea sau reducerea Ar.V, ea nu reduce riscul morții subite în IC (57, 67). Doar două antiaritmice au oferit rezultate promițătoare: amiodarona și sotalolul. Amiodarona, conform observațiilor lui Bayes de Luna, ar reduce morțile subite la pacienții cu disfuncție sistolică moderată (FEVS peste 30%), în timp ce la pacienții cu disfuncții VS severe nu are acest efect (5).

Rezultatele preliminare ale unui studiu cooperativ elveţian (BASIS) ajunge la concluzii asemănătoare şi arată că preparatul este eficient mai ales în IC din primul an după infarct miocardic (14). Şi alte studii cooperative care sînt în curs de derulare sînt de asemenea promiţătoare. În ce priveşte sotalolul, informaţiile sînt şi mai puţine, iar efectele şi toleranţa acestui preparat tot din clasa III, deşi sînt după unele date promiţătoare, rămîn neclare în Ar.V. din IC.

Metode nemedicamentoase în tratamentul Ar.V. din IC. Din cauza rezultatelor nesatisfăcătoare ale medicaţiei antiaritmice în prevenirea Ar.V. maligne şi a morţilor subite din IC, tinde să se extindă utilizarea defibrilatoarelor-cardiovertere implantate la pacienţi riguros selecţionaţi. Rezultatele preliminare ale utilizării acestei metode sînt încurajatoare, dar utilizarea lor pe scară largă este limitată de costul excesiv.

Conduita practică în Ar.V. din IC bazată pe informaţiile concludente disponibile în prezent ar fi următoarele:

1. Prevenirea Ar.V. maligne prin tratamentul activ, medicamentos, intervenţionist sau chirurgical al ischemiei miocardice active, prevenirea deficitului de potasiu şi de magneziu prin asocierea la diuretice de ansă a spironolactonei, reducerea activării neuro-hormonale prin IECA I şi în forme mai puţin severe de IC, prin betablocante şi prevenirea sau reducerea alterărilor structurale miocardice (dilatarea şi hipertrofia) prin IECA I.
2. Evitarea medicaţiilor aritmogene cum sînt simpaticomimeticele, iar în terapia digitalică să se evite supradozajul absolut sau relativ la pacienţii cu sensibilitate crescută.
3. În aritmiile ventriculare asimptomatice decizia utilizării antiaritmicelor trebuie să se facă individualizat şi prin utilizarea tuturor metodelor de evaluare disponibile şi de apreciere a eficienţei medicaţiei antiaritmice. Dacă se indică administrarea antiaritmicelor, datele actuale dau preferinţa amiodaronei, în doză mică, sau moderată (200–400 mg/zi).
4. Pentru prevenirea recurenţei Ar.V. maligne este indicată amiodarona empiric sau se testează alte antiaritmice prin studii electrofiziologice şi monitorizare Holter.

TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI CARDIACE REFRACTARE ŞI TERMINALE

IC refractară adevărată este o IC terminală cu mortalitate de 90% în primul an. Pacienţii din această categorie sînt candidaţi la transplant de inimă dacă nu există contraindicaţii şi dacă metoda este accesibilă.

Definiţii. După Cody (17), IC refractară este IC clasa NYHA III şi IV, la care simptomele şi semnele produse de retenţia hidro-salină şi de scăderea debitului cardiac se menţin sau se agravează cu tot tratamentul diuretic, digitalic şi vasodilatator.

IC terminală („end stage heart failure") este definită după Swedberg*, drept persistența și progresiunea rapidă a simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă severă cu tot tratamentul medicamentos și dietetic corect. În această definiție este de subliniat caracterul progresiv al manifestărilor, deoarece experiența clinică arată că pacienții cu forme severe de IC pot fi stabili clinic mult timp și nu se încadrează în IC terminală.

Interesul pentru această categorie de pacienți a crescut în ultimii ani din următoarele motive: 1) creșterea numărului de pacienți cu IC refractară și terminală datorită tratamentelor actuale în IC, ce permit o supraviețuire mai lungă și 2) lărgirea utilizării transplantului cardiac, care a dus la reducerea unui număr mare de pacienți aflați pe liste de așteptare și care sînt spitalizați în servicii specializate. Experiența cîștigată în aceste servicii poate fi utilizată și la pacienții care nu beneficiază încă de transplant de cord, așa cum este situația la noi în țară.

Observațiile efectuate în aceste servicii au arătat că prin măsuri corespunzătoare de evaluare și de tratament la unii pacienți caracterul refractar al IC este reversibil, ea putînd fi transformată într-o formă controlabilă prin tratament*.

Evaluarea pacienților cu IC refractară are ca obiectiv stabilirea și confirmarea caracterului sever și refractar al disfuncției cardiace și lipsa de răspuns la tratament medicamentos agresiv.

Pentru evaluarea clinică și hemodinamică se utilizează metodele clinice și paraclinice uzuale: agravarea simptomelor la mers pe loc drept șase minute, caracterul progresiv al simptomelor și semnelor, cardiomegalia determinată radiologic și indicii ecocardiografici ca FEVS și fracția de scurtare (12). Activarea neuro-hormonală importantă este indicată de o natriemie sub 130 mEq/1. Evaluarea pacienților cuprinde obligator și cercetarea factorilor reversibili de rezistență la tratament care sînt rezumați în tabelul 8 (17, 67).

La pacienții la care factorii agravanți reversibili lipsesc, sau corectarea lor nu este urmată de ameliorare, se apreciază că există insuficiență cardiacă refractară.

Tratamentul medicamentos al IC refractare se face în două trepte: ajustarea tratamentului diuretic, digitalic și vasodilatator și în caz de eșec, tratament inotropic nedigitalic și vasodilatator intravenos.

1. **Ajustarea tratamentului digitalic, diuretic și vasodilatator.** Digoxina își poate pierde efectul din cauza scăderii absorbției intestinale produse de staza viscerală. Cînd se suspectează o astfel de situație se recomandă întreruperea pentru 2–4 zile a terapiei orale și administrarea i.v. a digoxinei pentru o perioadă limitată. Această metodă poate da rezultate în fibrilația atrială, dar și în ritm sinusal. Reluarea terapiei digitalice pe cale orală trebuie făcută cu doze care să asigure o concentrație plasmatică în jur de 1,5 ng/ml (34–35).

Terapia diuretică se poate activa în 2 modalități: prin administrarea de doze mari și repetate de furosemid i.v. în bol sau în perfuzie, doze care în literatură pot depăși 1g/zi și prin combinații de diuretice: furosemid-hidroclorotiazidă, furosemid-spironolactonă, sau furosemid-hidroclorotiazidă-spironolactonă (17, 67).

Furosemida în doze mari este indicată la pacienții cu insuficiență renală, condiție care induce rezistență la diuretice. Asocierile de diuretice, în special cele în

Swedberg și Tavazzi, comunicări Simpozion „End Stage Heart Failure", The XIV-th Congress of the European Society of Cardiology, August 30–September 3, Barcelona, 1992.

Tabelul 8

Factorii de rezistenţă la tratament în insuficienţa cardiacă refractară

1. Tratament incorect:
   - aport excesiv de sodiu
   - administrarea incorectă a medicaţiei
   - consum de alcool

2. Medicaţii asociate cu efecte defavorabile:
   - inotrop negative (betablocante, blocante calcice, antiaritmice ca disopiramida, flecainida).
   - corticoizi şi antiinflamatoare nesteroide (retenţie hidro-salină)

3. Condiţii cardio-vasculare asociate şi necontrolate:
   - hipertensiune arterială (adesea TA sistolică „decapitată", TA diastolică crescută evident)
   - aritmii (fibrilaţie atrială rapidă)

4. Boli intercurente:
   - infarct acut cu prezentare atipică şi nerecunoscut
   - insuficienţa mitrală cu regurgitare subestimată după date clinice (se recunoaşte prin eco-doppler)
   - embolii pulmonare cu manifestări atipice
   - pneumonii şi alte infecţii

5. Insuficienţa renală (rezistenţa la diuretice)

care intră spironolactona se fac la pacienţii fără insuficienţă renală sau cu alterare moderată şi adesea reversibilă a funcţiei renale. Deoarece instalarea efectului spironolactonei se face abia după 5–7 zile de la începerea administrării, o creştere a diurezei nu este de aşteptat să se producă mai devreme. Dozele de spironolactonă trebuie să fie suficiente, de 50–100 mg/zi, deoarece la aceşti pacienţi există hiperaldosteronism secundar.

Vasodilatatoarele recomandate pe cale orală în IC refractară sînt IECA I şi asocierea hidralazină-isosorbit-dinitrat. La pacienţii care sînt deja sub tratament vasodilatator se recomandă fie creşterea dozelor, fie schimbarea preparatului vasodilatator: captopril cu enalapril şi invers; IECA I cu asocierea hidralazină-isosorbit dinitrat şi invers (17). La pacienţii fără tratament vasodilatator, introducerea acestora este bine să se facă după reducerea retenţiei hidro-saline şi în condiţii de stabilitate volemică de cîteva zile. Dacă pacienţii sînt normotensivi sau hipertensivi, instituirea tratamentului vasodilatator se face fără probleme. Pacienţii cu TA sistolică de 90–100 mmHg nu trebuie excluşi de la tratamentul vasodilatator. La aceştia, tratamentul se începe cu „minidoze": captopril 3 mg sau enalapril 2,5 mg, dozele crescîndu-se prudent şi la intervale de 2–4 zile. TA scade iniţial, dar adesea, valori de 85–90 mmHg TA sistolică sînt asimptomatice. Există desigur riscul unor incidente legate de hipotensiune, dar tratamentul trebuie încercat.

O altă categorie de pacienţi care poate beneficia de IECA I în doze mici, o constituie retenţiile hidro-saline refractare la activarea tratamentului diuretic. Asocierea captoprilului în doză de 3 mg/zi la furosemid sau asocierea furosemid-spironolactonă poate creşte diureza (7, 22, 70–70a).

Medicaţia inotropică nedigitalică şi vasodilatatoarele în administrarea i.v. sînt rezervate pacienţilor care nu răspund satisfăcător la tratamentul oral menţionat mai sus, sau la apariţia unor boli intercurente potenţial reversibile, dar care alterează acut condiţiile hemodinamice (tabelul 8). În acest scop sînt utilizate dopamina, dobutamina şi amrinona ca medicaţie inotropică şi nitroprusiatul de sodiu ca vasodilatator. Schema de tratament recomandată de Cohn (citat de 67) se stabileşte în funcţie de TA sistolică. Dacă valorile ei sînt peste 90 mmHg se începe cu nitroprusiat de sodiu 10–300 μg/kg/minut; dacă TA are tendinţă la scădere se asociază dobutamină 20–25 μg/kg/minut sau amrinona 5–10 μg/kg/minut. La pacienţii cu TA sistolică de 90 mmHg sau mai mică, se începe cu dopamină 3–20 μg/kg/minut, iar după creşterea TA se asociază nitroprusiat de sodiu. Cody recomandă doar tratamentul inotropic cu dobutamină 2,5–20 μg/kg/minut (17). La acest tratament, se pot asocia la nevoie şi diuretice i.v.

Durata acestui tratament „inodilatator" este de cîteva zile, pînă la ameliorare clinică, după care se trece la terapia orală menţionată mai sus. La pacienţii la care nu se poate obţine o stabilitate clinică satisfăcătoare cu terapie orală sînt semnalate rezultate promiţătoare cu administrarea bisăptămînală a perfuziilor cu dopamină sau dobutamină (Dr. C. Luca, comunicare personală).

BIBLIOGRAFIE

1. ADGEY J., CLARKE M., RAZA A., MEDDIS D., *Study of the safety and efficacy of ACC inhibitors and their effects on 24-hour electrocardiographyc monitoring in the treatment of moderate to-severe heart failure: an interim analysis.* Am. J. Cardiol., 1992, 70, 142 C.
2. ANDERSON S., BRENER B.M., *Effect of aging on the renal glomerulus.* Am. J. Cardiol., 1986, 80, 435.
3. ANVERSA P., OLIVETTI G., CAPASSO J.M., *Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction.* Am. J. Cardiol., 1991, 68, 7 D.
4. BAUWENS F.R., DUPREZ D.A., DE BUYZERE M.L, et al. *Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension.* Am. J. Cardiol., 1991, 68, 925.
5. BAYES DE LUNA A., SOLDEVILA J.G., *Sudden cardiac Death.* Editorial MCR., Mallorca, 1989.
6. BEAUNE J., *Comparison of enalapril versus digoxin for congestive heart failure.* Am. J. Cardiol., 1989, 63, 22 D.
7. BERDELLOU T., GUIRCHOWSKI A., THOMAS M.F, et al., *Comparative study of the effectiveness and tolerance of captopril and spironolactone in the outpatients treatment of cardiac insufficiency.* (Translated from Frech). L 'information Cardiologique, 1990, 19, 207.
8. BIRGERSDOTTER-GREEN U., ROSENQUIST M., RYDEN L., *Effect of congestive heart faiarrhythmias.* J. Cardiovasc., Pharmacol., 1991, 17, (Suppl. 6) 53.
9. BORGAN W.C., HILLIS L.D., FLORES E.D., LANGE R.A., *The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction.* Am. J. Med., 1992, 92, 627.
10. BRATER C., *Distribution and response to bumetadine and furosemide.* Am. J. Cardiol., 1986, 57, 20 A.
11. BRAUNWALD E., *Pathophysiology of heart failure.* In „Heart Disease" 4th Ed., E. Braunwald Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992.

12. BRAUNWALD E., *Assessement of cardiac function.* In „Heart Disease" 4th Ed., E. Braunwald Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992.
13. BRAUNWALD E., GROSSMAN W., *Clinical aspects of heart failure.* In „Heart Disease" 4th Ed., E. Braunwald Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992.
13b. BRILLA C.G., ZHON G., WEBER K., *Aldosteron mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts (abstract).* Europ Heart J., 13 Suppl. August 1992, p. 1419.
14. BURCKHARDT D., HOFFMANN A., RIOWSKI W., PFISTERER M., BURKART F., *Effect of antiarrhythmic theraphy on mortality after myocardial infarction.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991, 17, Suppl. 6, 77.
15. CHENG T.O., *Congestive heart failure in coronary artery disease.* Am. J. Med., 1991, 91, 409.
16. CODY R.J., *Renal and hormonal phosphodiesterase III inhibition in congestive heart failure.* Am. J. Cardiol., 1989, 63, 31 A.
17. CODY R.J., *Management of refractory congestive heart failure.* Am. J. Cardiol., 1992, 69, 141 G.
18. COHN J.N., ARCHIBALD D.G., ZIECHES, et al., *Effect of vasodilatation theraphy on mortality in chronic congestive heart failure.* N. Engl., J. Med., 1986, 314, 1547.
19. COHN J.N., *Current therapy of the failing heart.* Circulation, 1988, 78, 1099.
20. COHN J.N., JOHNSON G., ZIESCHE S., et al., *A comparison of enalapril with hidralazine-isosorbite-dinitrate in the treatment of congestive heart failure.* N. Engl. J. Med., 1991, 325, 303.
21. CRISTODORESCU R., DEUTSCH G., STREIAN, LUCA C., *Metodo simplificado para el maximo ajuste de la dosis de digoxine en pacentes con function renal normal.* Rev. Lat. Cardiol., 1986, 7, 237.
22. DALSTRÖM V., KARLSSON E., *Captopril and Spironolactone therapy in patients with refractory congestive heart failure.* Curr. Ther., Res. 1992, 51, 235.
23. DIETZ R., NAGEL F., OSTERZIEL K.J., *Angiotensin converting enzime inhibitors and renal function in heart failure.* Am. J. Cardiol., 1992, 70, 119 C.
24. DREXLER H., HIROI M., RIEDE V, et al., *Skeletal muscle blood flow, metabolism and morphology in chronic congestive heart failure and effects of short-and-long-term angiotensin converting enzime inhibition.* Am. J. Cardiol., 1988, 62, 82 E.
25. DREXLER H., *Effect of angiotensin converting enzime inhibitors on the paripheral circulation in heart failure.* Am. J. Cardiol., 1992, 70, 50 C.
26. DYCKNER T., *Relation of cardiovascular disease to potassium and magnesium deficiences.* Am. J. Cardiol., 1990, 65, 44 K.
27. DZAU V.J., *Autocrine and paracrine mechanism in the patophysiology of heart failure.* Am. J. Cardiol., 1992, 70, 4 C.
28. ECHT D.S., LIEBSON P.R., et al., *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo.* The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N. Engl. J. Med., 1992, 324, 781.
29. EVANS D.B., *Overview of cardiovascular physiologic and pharmacologic aspects of selective phosphodiesterase peak III inhibitors.* Am. J. Cardiol., 1989, 63, 9 A.
30. FERGUSON D.W., *Digitalis and neurohormonal abnormality in heart failure and implications for therapy.* Am. J. Cardiol., 1992, 69, 24 G.
31. FRANCIS G.S., COHN J.N., *Heart failure: mechanism of cardiac and vascular disfunction and the rationale for pharmacologic intervention.* The FASEB J., 1990, 4, 3070.
32. FRANCIOSA J.A., *Epidemiologic patterns, clinical evaluation and longterm prognosis in chronic congestive heart failure.* Am. J. Med., 1986, 80 (Suppl. 2B), 14.
33. GHEORGHIADE M., ZAROWITZ B., *Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure.* Am. J. Cardiol., 1992, 69, 48 G.

34. GHEORGHIADE M., HALL V.B., ALAM M, et al., *The effect of increasing digoxin dose on rest and exercise ejection fraction, exercise tolerance, and neurohormones in patients with heart failure on maintenance therapy with digoxin (abstract).* Europ. Heart J., 1992, 13, Suppl. August, p. 340.
35. GHEORGHIADE M., PAKER M., YOUNG J.B, et al., *Randomised, double-blind, placebo controlled with drawal study of digoxin in patients with chronic heart failure treated with converting enzyme inhibitors (abstract).* Europ. Heart. J., 1992, 13. Suppl. August, p. 340.
36. GORGELS A.P., VOS M.A., SMEETS J.L.R.M., WELLENS H.J.J., *Ventricular arrhythmias in heart failure.* Am. J. Cardiol., 1992, 70, 37 C.
37. HELFANT R.H., *Short and long-term mechanism of sudden cardiac death in congestive heart failure.* Am. J. Cardiol., 1990, 65, 41 K.
38. HOLLENBERG M.R., *Control of renal perfusion and function in congestive heart failure.* Am. J. Cardiol., 1988, 62, 72 E.
39. KATRITSIS D., CAMM A.J., *Amiodarone in long term prophylaxix.* Drugs, 1991, 41, Suppl. 2, 54.
40. KELLY R.A., *Cardiac glycoside and congestive heart failure.* Am. J. Cardiol., 1990, 65, 10 E.
41. KOBER L., TORP-PEDERSEN C., HILDEBRANDT P., *Digoxin is an independent risk factor for long term mortality after acute myocardial infarction (abstract).* Europ. Heart J., 1992, 13, Suppl. August, p. 341.
42. KONSTAM M.A., ROUSSEAU M.F., KRONENBERG M.W, et al., *Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular disfunction in patients with failure.* Circulation, 1992, 86, 431.
42a. LEE D.C.S., JOHNSON R.A., BINGHAM J.B. et al., *Heart failure in outpatients.* N. Engl. J. Med., 1982, 306, 699.
42b. LEVY D., GARRISON R.J., SAVAGE D.D., KANNEL W.B., CASTELLI W.P., *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Study.* N. Eng., J. Med., 1990, 322, 1561.
43. LEIER C.V., *Current status of non-digitalis positive inotropic drugs.* Am. J. Cardiol., 1992, 69, 120G.
43b. MASSIE B.M., *All patients with left ventricular systolic dysfunction should be treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: a protagonist's vewpoint.* Am. J. Cardiol., 1990, 66, 441.
44. McCALL D., *Recognition and management of asymptomatic patients with left ventricular dysfunction.* Am. J. Cardiol., 1992, 69, 130 G.
45. MESSINEO F.C., *Ventricular ectopic activity: Prevalence and risk.* Am. J. Cardiol., 1989, 64, 53 J.
46. MOYE L.A., PFEFFER M., BRAUNWALD E., *Rationale, design and baseline characteristics of the Survival and Ventricular Enlargement Trial.* Am. J. Cardiol., 1991, 68, 70 D.
47. MOYSES C., HIGGINS T.J.C., *Safety of long-term use of lisinopril for congestive heart failure.* Am. J. Cardiol., 1992, 70, 91C.
48. MÜLLER J.E., *Spironolactone in the management of congestive heart failure.* Am. J. Cardiol., 1990, 65, 51 K.
49. NACCARELLY G.V., GOLDSTEIN R.E., *Electrophysiology of phosphodiesterase inhibitors.* Am. J. Cardiol., 1989, 63, 35 A.
50. NEWMAN T.J., MASKIN C.S., DENNICK L.D., et al., *Effects of captopril on survival in patients with heart failure.* Am. J. Med., 1988, 84 (Suppl. 3 H), 140.
51. PACKER M., *Long-term strategies in the management of heart failure: looking beyond ventricular function and symptoms.* Am. J. Cardiol., 1992, 69, 150 G.
52. PFEFFER M., LAMAS G., VAUGHAN D.E., PARISI A.F., BRAUNWALD E., *Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction.* N. Engl. J. Med., 1988, 319, 80.

73. ZIMMERMANN M., *Antiarrhythmic therapy for ventricular arrhythmias.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991, 17 (Suppl. 6), 59.
74. THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP., *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study.* N. Engl. J. Med., 1987, 316, 1429.
75. THE SOLVD INVESTIGATORS, *Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure.* N. Engl. J. Med., 1991, 325, 293.
76. THE CAPTOPRIL-DIGOXIN MULTICENTER RESEARCH GROUP. *Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure.* J.A.M.A., 1988, 259, 534.

ACTUALITĂȚI ÎN RECUPERAREA BOLNAVULUI CARDIAC

Prof. dr. IOAN BRANEA
Clinica de recuperare cardio-vasculară
U.M.F. Timişoara

După definiția OMS, recuperarea cardiacă reprezintă „ansamblul de măsuri necesare pentru a asigura pacienților cardiaci o condiție fizică, mentală şi socială optimă, ce le poate permite să ocupe prin mijloace proprii, un loc cît mai normal posibil în societate".

Recuperarea cardiacă s-a dezvoltat mai ales cuprinzînd în sfera ei pacienți coronarieni. Recuperarea după infarct miocardic este cea mai bine studiată şi cea mai bine definită. Aceleaşi programe se pot aplica însă şi la pacienți cu boală coronariană şi la cei operați prin procedee de revascularizare coronariană. Problemele sînt însă mai dificile în ceea ce priveşte pacienții valvulari sau la cei cu cardiomiopatii, deoarece la aceştia modalitățile de recuperare sînt mai puțin codificate şi rezultatele mai puțin încurajatoare.

La pacienții cu boală coronariană, recuperarea cardiacă este, în mod obişnuit, focalizată pe recondiționarea fizică şi pe modificarea factorilor de risc. Scopurile ei sînt pe termen scurt şi lung.

Pe termen scurt include: recuperarea fizică minimă necesară pentru desfăşurarea activităților zilnice de îngrijire, educarea pacienților şi a familiei privitor la procesul bolii, suportul psihologic în timpul perioadei de convalescență.

Scopurile pe termen lung includ: identificarea şi tratarea factorilor de risc ce influențează progresiunea bolii, învățarea şi sedimentarea noțiunilor necesare desfăşurării unei vieți normale ce poate îmbunătăți prognosticul, optimizarea condiției fizice, facilitarea revenirii la activitățile zilnice, reinserția social-profesională. Recuperarea cardiacă trebuie să fie comprehensivă şi individualizată.

DATE PRIVITOARE LA ASPECTELE FIZIOLOGICE ALE EFORTULUI FIZIC

Exercițiul fizic necesită, pentru a fi definit, buna funcționare a cel puțin trei sisteme:
1) sistemul cardio-vascular;
2) sistemul respirator;
3) sistemul muscular.

a) **Aspecte biochimice**

ATP-ul este unica sursă de energie musculară şi poate fi produs pe două căi: graţie metabolismului aerob (fosforilare oxidativă) sau prin glicoliză anaerobă ce are drept produs final acidul lactic. Mecanismul anaerob este principalul mecanism la nivelul fibrelor musculare numite albe, sărace în mitocondrii. Randamentul energetic al căii aerobe este de zece ori superior glicolizei anaerobe, demonstrînd astfel că un determinant major al capacităţii de efort este aportul de oxigen muscular – existînd relaţie liniară între lucru mecanic muscular şi consumul de oxigen (VO_2).

b) **Consumul de oxigen**

În repaus consumul de oxigen este de 3,5 ml/min/kg (1 MET) crescînd proporţional la efort în mod liniar pînă la atingerea unui nivel maxim (VO_2 max.) ce depinde de antrenamentul subiectului.

La subiectul sănătos, VO_2 max. depăşeşte 25 ml/min/kg, putînd ajunge la 50–60 ml/min/kg la subiectul antrenat. Glicoliza anaerobă debutează la aproximativ 50% din efortul maximal, ducînd la o creştere a debitului de CO_2 (VCO_2) şi a producţiei de lactat.

Conform principiului lui Fick (2):

$$VO_2\ \text{max.} = (\text{Fc. max.} \times \text{VEV max.}) \times (CaO_2\ \text{max.} - CvO_2\ \text{min.})$$

Fc. max. este frecvenţa cardiacă maximală depinzînd de creşterea tonusului simpatic şi scăderea tonusului parasimpatic. Factorii ce o influenţează: vîrsta, funcţia sinusală, medicaţia (beta blocante). Frecvenţa maximă teoretică = 220 – vîrsta.

VEV max. este volumul maxim al ejecţiei ventriculare, este dependent de presarcină (fază de umplere), postsarcină (presiunea arterială, complianţa vasculară şi rezistenţa periferică). Conform legii Starling contracţia depinde de întinderea fibrelor musculare şi deci a volumului telediastolic. În timpul efortului fizic are loc o creştere a fracţiei de ejecţie prin creşterea volumului telediastolic şi reducerea volumului telesistolic (inotropism) printr-o relaţie liniară. Această creştere e bruscă la debutul efortului, dar devine minimă în jurul frecvenţei de 120 W.

CaO_2 max. este concentraţia maximă a oxigenului în sîngele arterial, depinde de presiunea parţială a oxigenului, concentraţia hemoglobinei şi afinitatea hemoglobinei pentru oxigen.

CaO_2 max. – CvO_2 min. reprezintă extracţia oxigenului de către muşchi şi depinde de intensitatea efortului, densitatea capilară în jurul fibrelor musculare, numărul şi talia mitocondriilor, densitatea enzimatică.

În repaus, la subiectul sănătos, se extrage 25% din oxigenul arterial (40–50 ml O_2/l. Extracţia creşte la efort, ajungînd la 130–150 ml O_2/l, prin redistribuţia debitului cardiac spre zonele musculare active. Capacitatea de extracţie depinde mai ales de: factorii genetici şi de gradul de decondiţionare musculară. La efort rezistenţa periferică scade prin vasodilataţie la nivelul muşchilor în lucru. În ciuda scăderii RPT, presiunea arterială creşte rapid prin creşterea debitului cardiac (datorită creşterii întoarcerii venoase, creşterii volumului de ejecţie şi frecvenţei cardiace). Această creştere a presiunii arteriale interesează presiunea sistolică şi pe cea medie, cea diastolică crescînd puţin la subiectul normal, putînd chiar să scadă.

c) **Probele de efort**

Protocol

Probele cu încărcare progresivă (triangulare) sînt, în general, preferate. Datorită faptului că în 2–4 minute la cei mai mulţi pacienţi se atinge nivelul de stabilizare

(steady-stage după creşterea rapidă a VO_2 în primele momente ale treptei de efort), palierele utilizate sînt de 2–3 minute la subiect normal şi de 3 minute la cei cu afectare cardiacă. Cu cît palierele durează mai mult, cu atît VO_2 are o mai mare stabilitate, dar se depăşeşte astfel durata optimă a probei de efort, stabilită în jurul a 15 minute. Pe lîngă durata efortului sînt şi alţi factori ce pot scădea nivelul maxim al O_2 (insuficienta motivaţie, hipoglicemia etc.). Încărcarea se creşte cu valori cuprinse între 20–50 W, pentru fiecare treaptă.

Proba de efort la un nivel de încărcare constant permite evaluarea funcţională în dinamică a unui pacient – acest tip de protocol este puţin utilizat.

Comparaţie bicicleta ergometrică – covor rulant.

Covorul rulant este în mod curent utilizat în S.U.A., în timp ce bicicleta ergometrică este preferată în Europa. Avantajele utilizării covorului rulant: este mai fiziologic (mers) mai ales la obezi, obţinerea unor VO_2 max. mai crescute (mobilizarea unei mase musculare mai importante); protocolul Bruce e cel mai utilizat, beneficiind de studii prognostice şi diagnostice pe loturi mari.

Criteriile de oprire a probei

În afară de criteriile clasice de oprire a probei (criza anginoasă, modificări ale segmentului ST, scăderea TA, aritmie ventriculară, tahicardie paroxistică supraventriculară, bloc atrio-ventricular, dispnee, claudicaţie, simptome ce sugerează ischemie cerebrală), efortul va fi întrerupt în funcţie de scopul inţial – nivelul efortului ce trebuie atins: efort maximal (atingerea frecvenţei cardiace maxime teoretice sau a consumului maxim de oxigen sau submaximal.

d) Estimarea indirectă a consumului de oxigen la efort

Dacă nu dispunem de un analizator de gaz vom utiliza nomograma ASTRAND şi RYHMING pentru a estima VO_2 max. în timpul probei de efort pe ergociclu. Parametrii necesari sînt frecvenţa cardiacă maximă atinsă, greutatea corporală, nivelul efortului atins (în Watt) şi sexul.

Consumul maxim de oxigen este în relaţie directă cu dublul produs (TA × Fc/100 creşte progresiv la efort, nivelul său maxim fiind utilizat pentru a caracteriza performanţa cardio-vasculară. La subiecţii sănătoşi dublul produs se situează între 200–350. La cei cu afectare coronariană creşterea peste 250 este neobişnuită (totuşi pragul de 250 nu este parametru diagnostic util datorită existenţei unei zone de interferenţă între sănătoşi şi bolnavi).

e) Particularităţi ale pacientului cardiac

Pacientul numit „cardiac" prezintă multiple particularităţi.

– lipsa antrenamentului (decondiţionare fizică la efort);
– disfuncţie ventriculară stîngă;
– ischemie miocardică de efort.

Înainte de a include un pacient în programul de recuperare cardiacă este necesar să precizăm:

– starea fizică preexistentă accidentului cardio-vascular;
– gradul disfuncţiei cardiace (ecografie şi fracţie de ejecţie izotopică);
– capacitatea actuală de efort prin intermediul unei probe de efort punînd în evidenţă decondiţionarea musculară periferică, insuficienţa cardiacă (dispnee, scăderea TA), ischemie reziduală, tulburările de ritm ventriculare.



EFECTELE SEDENTARISMULUI

Sedentarismul, care combină lipsa efortului fizic cu menținerea poziției de decubit, este responsabil de diferite efecte cardio-vasculare:
– scăderea volumului plasmatic prin stimularea diurezei (prin intermediul factorului natriuretic atrial) asocierea cu hipovolemie iatrogenă (prin exces de diuretice și sîngerări);
– reducerea capacității de efort cu creșterea frecvenței cardiace de repaus și scăderea volumului ejecțional sistolic. Se estimează că are loc o scădere cu 25% a capacității aerobice în 3 săptămîni;
– desensibilizarea baroreceptorilor;
– atrofie musculară, un mușchi putînd să piardă 20% din greutatea sa într-o săptămînă.

DISFUNCȚIA VENTRICULARĂ STÎNGĂ ȘI ISCHEMIA REZIDUALĂ

Disfuncția ventriculară stîngă intervine prin diferiți factori asupra volumului sistolic de ejecție. Existența leziunilor coronariene agravează starea. Nu există un nivel stabil, de echilibru între nevoile și aportul de oxigen miocardic. Orice creștere a efortului duce la o ischemie miocardică.

f) Capacitatea funcțională a pacientului cardiac

Evaluarea capacității funcționale e o etapă obligatorie înaintea recuperării. Capacitatea funcțională depinde de diverși factori situați la două nivele:
– cervical – dependent de funcția ventriculară,
– periferic (periferic) – unde inactivitatea și decondiționarea joacă un rol important.

Diferiți factori sînt măsurabili: VO_2 max., Ta, Fc, debitul cardiac în repaus și la efort.

Clasificarea în funcție de VO_2 maximal

Clasificarea NYHA, bazată pe informații subiective furnizate de pacient, prezintă numeroase limite. În 1972 Patterson a propus o clasificare după VO_2 max. Toate studiile confirmă că pînă la 30–50% din pacienți sînt greșit încadrați prin anamneză. Această clasificare defectuoasă se regăsește mai ales la cei cu alterarea funcției ventriculare stîngi.

Au fost propuse diferite clasificări, cea mai utilizată fiind cea a lui Weber, care determină 4 grupe (2):
– Clasa A: VO_2 max. mai mare de 20 ml/min./kg.
– Clasa B: VO_2 max. între 16–20 ml/min./kg.
– Clasa C: VO_2 max. între 10–16 ml/min./kg.
– Clasa D: VO_2 max. mai mică de 10 ml/min./kg.



HEMODINAMICA ÎN REPAUS ȘI LA EFORT

În insuficiența cardiacă nu există corelație între ofertele hemodinamice bazale și capacitatea de exercițiu. Același lucru este întîlnit și la subgrupele de pacineți cu o fracție de ejecție scăzută. Dimpotrivă, oferta hemodinamică la efort pare a fi mai bine corelată cu VO_2 max.

Fenomenele de adaptare cardio-vasculară diferă la pacienții cardiaci față de subiecții sănătoși:

– frecvența cardiacă de repaus e mai ridicată pentru a compensa scăderea volumului de ejecție sistolic, și crește la efort. Panta de creștere este identică în toate stadiile Weber, dar frecvența maximală descrește din stadiul D spre A. La cei cu disfuncție ventriculară stg. sînt doi factori (cei mai buni) în predicția scăderii toleranței la efort: incompetența cronotropică (incapacitatea de a atinge nivelul Fc pentru categoria de vîrstă respectivă) și debutul rapid al metabolismului anaerob la efort;

– presiunea arterială crește normal pentru stadiile A și B și mai puțin pentru stadiul D;

– volumul de ejecție sistolică crește în stadiile A, B, C și rămîne neschimbat în stadiul D (creșterea debitului cardiac se efectuează doar prin creșterea frecvenței cardiace). Alteori, volumul de ejecție poate scădea la sfîrșitul efortului, prin apariția unei ischemii miocardice.

Debitul cardiac se poate monitoriza prin metode invazive (sonda Swann Ganz), dar și neinvazive – cardiografia de impedanță:

– indexul cardiac máximal de efort scade progresiv din stadiul A spre stadiul D;

– rezistențele periferice sînt crescute în repaus la pacienți cu insuficiență cardiacă, în raport cu stimularea neuro-hormonală (catecolamine, sistemul renină-angiotensină-aldosterom).

La efort – în stadiile severe – scade vasodilatația arterială, rezistența periferică totală, crescînd progresiv din stadiile A spre D.

MODALITĂȚI DE READAPTARE (RECUPERARE)

Recuperarea cardiacului și modalitățile de realizare ale acesteia nu sînt standardizate în întregime. Marea majoritate a articolelor o împarte în mod frecvent în trei faze:

Faza I – ce debutează în unitățile coronariene după un infarct de miocard sau după proceduri de revascularizație coronariană. Ea durează pînă în ziua 10–15 după evenimentul inițial și corespunde teoretic cu perioada de spitalizare.

Faza a II-a – urmează de obicei probei de efort submaximal, ce permite evaluarea capacității fizice și stării cardiace a pacientului. Durata ei este de 3–6 săptămîni în funcție de locul unde pacientul se desfășoară (servicii specializate sau în ambulator).

Faza a III-a – este o fază de întreținere în care pacientul și-a reluat activitatea socio-profesională. Ea trebuie să dureze teoretic toată viața.

Faza I (faza acută sau faza de convalescență precoce). Are drept obiective principale:

– limitarea efectelor generale ale decubitului prelungit;

– combaterea repercusiunilor psihologice ale imobilizării;

– pregătirea funcțională a aparatului cardio-vascular pentru trecerea în etapa următoare.

Ea se adresează pacienților stabili din punct de vedere clinic, fiind incluși sau excluși tardiv, cei cu stări hemodinamice precare, cei cu tulburări de ritm severe, cei cu crize anginoase frecvente.

Pacientul este supus unei kinetoterapii ușoare (2–4 METS), asocierea mișcărilor de tip flexie, extensie, rotație a diferitelor articulații, exerciții de respirație, obișnuința cu respirația de tip diafragmatic sub control Fc, aTA și la nevoie sub monitorizare ECG.

În primele zile pacientul este ridicat în fotoliu, apoi treptat își recapătă o autonomie reală prin mișcări în cameră, prin măsurile de autoîngrijire. Din ziua a șaptea sînt permise exerciții ușoare în sală: de mobilizare, de respirație, permițînd o ameliorare cardio-vasculară, prin scăderea consumului de oxigen. La limita dintre cele două faze, înainte de externare, se va efectua un test de efort submaximal pe covor rulant sau cicloergometru, cu cost energetic redus („low level test" – pînă la 70% din frecvența maximă teoretică, fără a depăși 75 Watts, o frecvență cardiacă de 120–130 b/min. sau pînă la dispariția simptomelor).

Testul este rareori efectuat la vîrste peste 75 ani și este contraindicat la:

– refuzul bolnavului;

– insuficiența cardiacă latentă;

– tulburări de ritm severe;

– crize anginoase frecvente;

– anevrism precoce de ventricul stîng după infarct anterior.

O fracție de ejecție sub 30% este o contraindicație relativă, testul efectuîndu-se în funcție de vîrstă, simptome, motivație.

În general, proba de efort se efectuează după oprirea progresivă a tratamentului antianginos, mai ales a beta blocantelor (sevrajul terapeutic este optim după scurgerea a 5 timpi de înjumătățire ai preparatului).

Scopul testului de efort

– fixarea frecvenței cardiace maximale de antrenament egală cu 90% din frecvența cardiacă atinsă în timpul probei, corespunzător cu 60–70% din consumul de oxigen maximal;

– depistarea pacienților cu risc înalt:

• ischemie miocardică reziduală;

• tulburări de ritm catecolamin dependente;

• anomalii ale profilului tensional (absența creșterii sau scăderea TA sistolice).

• disfuncția ventriculară stg.

Aceste tulburări indică leziuni coronariene multiple și/sau alterarea importantă a funcției ventriculare necesitînd investigații complementare. Ele pot contraindica faza a II-a de recuperare, sau aceasta se poate desfășura după eventuală corijare prin tratament medical cu beta blocante, antiaritmic, antianginos, plus o nouă evaluare la efort.

Existenţa unui tromb intraventricular pune probleme delicate privind desfăşurarea probei de efort, nici un stadiu însă nedemonstrînd riscul migrării la efort (se pot efectua două ecografii cardiace la o săptămînă interval – dacă trombul pare aderent şi neevolutiv, proba de efort poate fi programată) (2).

Faza a II-a (de convalescenţă). Este faza cea mai importantă a reabilitării cardiace. Obiectivele ei:

– ameliorarea capacităţii fizice de efort;

– scăderea travaliului cardiac pentru un nivel dat (prin ameliorarea utilizării periferice de O_2);

– detectarea pacienţilor cu risc înalt de mortalitate sau morbiditate ulterioară (tulburări de ritm, alterarea funcţiei ventriculare stg., ischemie reziduală);

– educarea pacientului şi a familiei;

– ameliorarea profilului psihologic.

În această perioadă sînt contraindicate exerciţiile izometrice, de rezistenţă mare şi se recomandă a se efectua cu prudenţă antrenamentul muşchilor braţelor (studii privind modificările ischemice şi creşterea excitabilităţii miocardice).

Şedinţele de antrenament se vor face individualizat în funcţie de vîrstă, condiţie fizică, istoric al bolii sub monitorizare, telemetrie la primele antrenamente, la următoarele fiind suficient controlul frecvenţei cardiace (pulsul) şi a TA. Antrenamentul se va efectua de 3–5 ori pe săptămînă sub următoarea structură: încălzirea (5 minute) cu scopul creşterii circulaţiei musculare şi a mobilităţii articulare; antrenamentul propriu-zis (30–45 minute), revenirea treptată (10 minute) în care produşii de catabolism sînt evacuaţi din muşchi şi rezerva de energie e refăcută (3). La finele şedinţei sînt indicate tehnicile de relaxare (traiming autogen Schultz).

Şedinţele de antrenament nu trebuie să aibă un program rigid (ca durată şi timp de exerciţiu), alternînd exerciţiile de gimnastică, exerciţiile cu haltere, urcarea a 3–4 etaje, exerciţiile la bicicleta ergometrică (sau covor rulant). Costul energetic al etapei este în medie de 5–7 METZ, crescut progresiv pînă la atingerea frecvenţei cardiace propuse, aceasta fiind menţinută într-o fază de „platou" timp de 30–40 minute. Antrenamentul poate fi şi discontinuu, alternînd perioadele de efort cu cele de repaus. Indiferent de modalitatea de antrenament, este unanim recunoscut că sînt necesare minim 20 de şedinţe pentru a obţine un progres vizibil. Pentru pacienţi cu capacitate funcţională scăzută, şedinţa de antrenament poate fi de 5–10 minute, repetată de mai multe ori.

După 6–8 săptămîni de la debutul infarctului miocardic se va efectua un test de efort submaximal, pînă la 85% din frecvenţa maximă teoretică sau limitat de simptome, în funcţie de care pacientul va efectua un program standardizat de antrenament fizic (frecvenţa maximă atinsă în timpul şedinţelor de antrenament va fi de 70–80% din cea atinsă la proba de efort, nu va depăşi 140 b/min. la cei fără beta blocante şi 110 b/min. la cei cu beta blocante). În funcţie de rezultatele obţinute în această fază, se decide viitorul socio-profesional al pacientului care îşi va relua activitatea profesională la 10–12 săptămîni de la debutul infarctului. Decizia va fi luată după un test de efort maximal (sau apropiat maximal) sau limitat de simptome, sub tratament medicamentos indicînd întoarcerea la vechiul loc de muncă, schimbarea acestuia sau pensionarea de invaliditate parţială sau totală.

Faza a III-a (menţinerea). Începe după reinserţia socială a pacientului.

Este o fază de întreţinere ce se poate prelungi teoretic – toată viaţa. Pacientul este sfătuit să desfăşoare o activitate fizică regulată de tipul celei din faza a II-a, să-şi

schimbe modul de viață prin înlăturarea factorilor de risc coronarieni. Consumul energetic e mai mare de peste 7 METS, cuprinzînd ședințe zilnice de gimnastică, practicarea regulată a sporturilor de rezistență, de cîteva ori pe săptămînă. Aceasta necesită din partea pacientului voință și o mare disponibilitate în a nu ceda în fața eșecurilor – aici pot interveni activ cluburile sportive ale cardiacilor. Se vor evita sporturile ce necesită un demaraj brutal, sau eforturi de scurtă durată, un blocaj respirator: tenis, fotbal, rugby, haltere. Sporturile indicate sînt: ciclism, jogging, mersul pe jos, golful, natația. Controlul intensității și duratei efortului se va face prin palparea pulsului, ce nu trebuie să depășească nivelul stabilit. Nu se vor efectua eforturi fără încălzire prealabilă. Pentru a menține condiția fizică, este necesar un consum energetic de minim 300 kcal/ședință sau 1000 kcal/săptămînă.

OBIECTIVELE PROGRAMELOR DE RECUPERARE CARDIACĂ

a) **Ameliorarea performanței fizice**

După evaluarea prin proba de efort precoce a toleranței la efort se va trece la perioada de antrenament activ (faza a II-a) scopul fiind reducerea travaliului cardiac pentru un efort dat și de creștere a posibilităților fizice.

b) **Dedramatizarea afecțiunii cardiace**

Antrenamentul în grup, repetarea efortului supravegheat, informațiile medicale, au un rol esențial în scăderea impactului psihologic cu boala, indicînd pacientului că poate reveni la standardul de viață anterior. Ședințele de relaxare și psihoterapie completează programul de luptă împotriva stressului.

c) **Corectarea factorilor de risc**

În faza acută a accidentului cardiac, depistarea și lupta împotriva factorilor de risc nu reprezintă o problemă majoră. Un program de recuperare cardiacă de durată trebuie să conțină date privitoare la modul de înlăturare a factorilor de risc: hipercolesterolemie, fumat, diabet, exces ponderal, stress.

d) **Depistarea pacienților cu risc crescut**

Evaluarea funcțională în cursul probelor de efort, înregistrarea Holter, consulturile repetate, depistează pacienții cu risc crescut și supravegherea acestora fiind mai riguroasă, necesitînd și un program de recuperare adecvat.

e) **Facilitarea reinserției sociale**

Rezultatele probelor de efort, supravegherea periodică în timpul programului de recuperare, permite aprecierea posibilităților de a reveni la activitatea profesională.

REZULTATELE RECUPERĂRII CARDIACE

a) Performanța fizică

Efectele programului de recuperare asupra performanței fizice sînt incontestabile și se traduc mai ales prin ameliorarea netă a consumului de oxigen maximal (VO_2 max.) cu 20–40% în funcție de durata programului. Ameliorarea este vizibilă la repetarea efortului submaximal (apariția tardivă a anaerobiozei și creșterea timpului de exercițiu la o încărcare constantă) cu efect imediat al îmbunătățirii standardului de efort cotidian.

Această ameliorare a VO_2 max. este datorată:

– factorilor periferici prin reducerea rezistenței periferice (creșterea tonusului vagal, scăderea tonusului simpatic și a activității reninei plasmatice și ameliorarea extracției de oxigen (vasodilatație musculară, creșterea numărului de mitocondrii și a activității enzimelor oxidative);

– factori cardiaci: scăderea frecvenței cardiace și a TA de repaus și astfel scăderea dublului produs pentru un efort submaximal.

Ameliorarea contractilității nu e demonstrată clar de studiile pe termen lung privind antrenamentul fizic (5). Sînt însă studii ce demonstrează ameliorarea volumului de ejecție sistolic (4).

b) Efectele psihologice

În ciuda studiilor numeroase ce au urmărit influențarea stărilor depresive anxioase, în urma antrenamentului fizic, nu s-au găsit corelații semnificative pe termen lung, deși pe termen scurt rezultatele au fost încurajatoare. Antrenamentul fizic nu este probabil singura cauză implicată în ameliorarea inițială, asociindu-se cu factori nespecifici (suport emoțional și psihologic).

c) Prevenirea secundară

Mulți autori au semnalat modificări apărute în urma antrenamentului fizic asupra profilului lipidic la subiecți coronarieni.

Deși programele de antrenament au fost variabile, în toate aceste studii, greutatea corporală a fost neschimbată, dar s-a remarcat scăderea colesterolului total (la 4–13%), a trigliceridelor (la 9–42%) și o creștere semnificativă a HDL colesterolului cu 11–14 % și scăderea LDL colesterolului cu 7% (6). Mecanismul acestor modificări este ipotetic. Deși greutatea totală a pacienților rămîne stabilă, o reducere a masei grase, cu creșterea greutății musculaturii în urma antrenamentului a fost demonstrată.

Sînt studii ce indică faptul că antrenamentul fizic induce o scădere a numărului de trombocite și o reducere a activității acestora (aderare și agregare), concomitent cu creșterea activității fibrinolitice prin creșterea nivelului plasminogenului.

În 1990 a fost publicat primul studiu privind posibilitatea modificării evoluției aterosclerozei coronare prin schimbarea profundă a modului de viață (life style heart trial), ducînd la regresia atingerii coronariene fără a recurge la hipolipemiante.

d) În ciuda impactului fizic și psihologic al programelor de recuperare nu e demonstrat definitiv faptul că recuperarea cardiacă favorizează reinserția socială a

pacienților după accident cardiac (coronarian sau valvular). În realitate, reîncadrarea în activitatea profesională depinde mai puțin de starea funcțională a pacientului, cît în mod special de factori sociali: tipul de muncă desfășurat, nivelul de educație.

Prin programul de recuperare se poate însă grăbi procesul de reinserție socio-profesională și crește numărul celor care își reiau activitatea desfășurată înaintea accidentului cardiac.

Programele de readaptare cardiacă pot reduce cu pînă la 20% mortalitatea; această reducere a riscului apărînd în primul an de antrenament și menținîndu-se 3 ani (7). Riscul morbidității prin infarct este nesemnificativ influențat.

e) Riscul accidentelor survenite datorită antrenamentului fizic este nesemnificativ (8) și aceasta se bazează pe o experiență clinică de peste 10 ani.

PROBLEME PARTICULARE

a) Disfuncția ventriculară stg. severă (fracția de ejecție sub 40%) impune o atenție aparte privind urmărirea programului de recuperare. Studiile confirmă posibilitatea desfășurării exercițiilor fizice la acești pacienți cu beneficiu net asupra ameliorării toleranței la efort prin modificări de origine periferică.

Măsurile ce se impun sînt următoarele:

– selecția atentă a pacienților (clinic, fracție de ejecție);

– debutul exercițiilor fizice după 8–10 săptămîni de la accidentul cardiac, gradat, urmărire activă.

b) Pacienți cu beta blocante

Dacă testul de efort s-a efectuat sub beta blocante, antrenamentul fizic este controlat după criteriile cunoscute; dacă însă s-a efectuat fără beta blocante, nivelul antrenamentului va fi ales empiric, urmărind simptomele și fără a depăși o frecvență cardiacă de 110–120 b/min.

c) Pacienți cu ischemie reziduală

15–25% din pacienți după infarct miocardic prezintă ischemie reziduală. Prezența ischemiei justifică coronarografia pentru a stabili strategia terapeutică optimă (medicală sau procedee de revascularizație). Programul de antrenament fizic are efect benefic și la acești pacienți prin:

– ameliorarea circulației colaterale coronariene și a perfuziei miocardice (doar în fază de studii experimentale);

– ameliorarea hemodinamică la efort.

d) Readaptarea în caz de valvulopatii

Vascularii, față de coronarieni, au anumite caracteristici:

– vîrstă mai crescută;

– funcție ventriculară mai alterată;

– aritmii ventriculare frecvente.

În prezent, în absența altor afecțiuni, pacienții valvulari beneficiază de o recuperare apropiată de cea a coronarienilor divizată în două faze:

– faza I asociază gimnastica de întreţinere şi kinetoterapie respiratorie;
– faza a II-a – gimnastică cu greutăţi şi antrenament pe bicicleta ergometrică.

Evaluarea prealabilă a capacităţii fizice la efort este indicată, dar nu indispensabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. DENNIS A., *Rehabilitation of patients with coronary heart disease*, pag. 1382–1394 din Braunwald E Heart Disease. W. B. Saunders Company fourth edition, 1992.
2. PRUNIER L., SELLIER P., *La Readaptation du cardiaque.* La Reuve du Cardiologue practicien. 4, 1992, pag. 114–130.
3. POLLOCK M., *Heart Disease and Rehabilitation.* Second Edition, 1986.
4. HAGBERG J., *Effects of 12 month of intense exercise training on stroke volum in patients with coronary artery disease.* Circulation, 1983, 67, nr. 6.
5. EHSANI A., *Improvment of left ventricular contractile function by exercise training in pacients with coronary artery disease.* Circulation, 1986, 74, 350–358.
6. BALLANTYNE F., *The effect of moderate physical exercise on the plasme lipoprotein subfractions of male survivors of myocardial infarction.* Circulation 1982, 5, 913–918.
7. O'CONNOR G., *Au everview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction.* Circulation, 1989, 80, 234–244.
8. MASKELL W., *Cardiovascular complication during exercise training of cardiac partients.* Circulation. 1978, 57, 920–924.

FUNCȚIA UMORALĂ A ENDOTELIULUI VASCULAR

EFECTE LA NIVEL SISTEMIC ȘI CORONARIAN

Prof. dr. CONSTANTIN LUCA
Clinica de Cardiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara.

Patologia cardiovasculară, în general, și cea coronariană, în special, a fost mult timp exprimată predominant în termenii unor modificări morfopatologice, ca substrat aproape exclusiv al tulburărilor hemodinamice caracteristice fiecărei entități morbide întîlnite în clinică. Infarctul miocardic acut nu face excepție de la această prismă conceptuală. de-a lungul anilor.

Alte aspecte de profunzime însă, privind implicarea unor sisteme biochimice din domeniul celular sau al procesului de hemostază au început să facă obiectul unor studii, din ce în ce mai numeroase și mai documentate. În anii din urmă, izolarea de către Yanagisawa și colab. a **endotelinei (ET)** ca factor major vasoconstrictor, constituie, cu certitudine, o piatră de hotar în aprofundarea mecanismelor intime ale unor boli cardiovasculare, inclusiv a infarctului miocardic acut.

Endoteliul vascular are un rol esențial nu numai în procesul de hemostază, ci și în mecanismul complex de reglare a tonusului fibrelor netede musculare subiacente, elemente de bază în reglarea rezistențelor arteriolare. (2.3).

În mecanismul reglării tonusului arteriolar s-au evidențiat în ultimii ani, doi factori principali de proveniență endotelială (2,3,4), anume: factorul endotelial relaxant (FER) și factorul endotelial constrictor (FEC). Acești factori sînt diferiți de metaboliții ce rezultă din transformarea în cascadă a acidului arahidonic dar concură cu aceștia în mecanismul complex ce realizează contracția și relaxarea musculaturii netede vasculare (fig.1.) .

Zawadski și Furchgott (5) evidențiază încă în anul 1980 rolul integrității endoteliului vascular în procesul de relaxare a musculaturii netede vasculare sub acțiunea acetilcolinei, care presupune existența unei substanțe de origine endotelială cu rolul de a regla dinamica peretelui arteliolar. S-a apreciat atunci că, de fapt, ar fi vorba de două substanțe diferite, denumite FER_1 și FER_2.

Substanța FER_1 s-a demonstrat a fi un factor asociat procesului de hiperpolarizare prin pătrunderea potasiului în interiorul celulei, iar substanța FER_2 a fost identificată cu radicalul NO_2, avînd efecte relaxante prin stimularea guanilat-cyclazei.

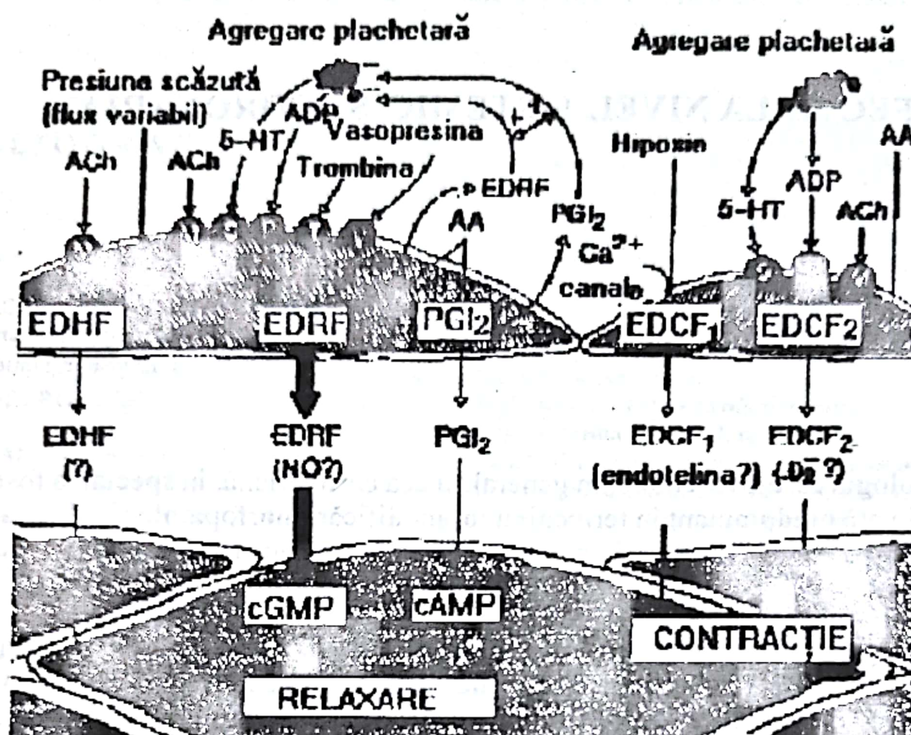


Fig.1. Concepte curente ale factorilor derivaţi din endoteliu şi modificările lor în contracţia musculaturii netede vasculare. ERDF este factor de relaxare al endoteliului, EDCF factor de contracţie a endoteliului, EDCF1 factor de contracţie al endoteliului insensibil la indometacină, EDCF2 factor de contracţie al endoteliului sensibil la indometacină. EDHP factor de hiperpolarizare al endoteliului, PGI2 prostaciclina, ACh acetilcolina, AA acid arahidonic, M receptor muscarinic, S receptor serotoninic, P receptor purinergic, T trombin receptor, V receptor vasopresinergic (după Vanhoutte şi colaboratorii).

S-a demonstrat, de asemenea, că endoteliul produce o substanţă cu efecte constrictoare asupra musculaturii netede vasculare: acest FEC ar fi format din doi mediatori: endotelina propriu-zisă (FEC_1) şi anionul superoxid O^{2-}(FEC_2) (tabelul 1)

Endotelina (ET) a fost izolată de Yanagisawa şi colab. în anul 1988 (1) din culturi de celule endoteliale aortice de porc. Este o substanţă peptidică formată din 21 acizi aminaţi legaţi prin două punţi disulfurate intracatenare formînd un complex structural analog substanţelor peptidice din grupul toxinelor din veninul de şarpe. ET se prezintă sub forma a trei izomeri (ET_1, ET_2, ET_3) avînd proprietăţi asemănătoare, dar cu efecte de intensitate diferită.

Sinteza ET este realizată de către celulele endoteliale, pornindu-se de la pre-proendotelina, un precursor format din 203 acizi aminaţi (1). Eliberarea acestui precursor se produce sub acţiunea unei endopeptidaze specifice, iar transformarea

Tabelul I

Substanțe importante produse sau/prin acțiunea directă a endoteliului vascular

Vasodilatatoare	Vasoconstrictoare	Anticoagulante/ Antitrombotice/ Antiplachetare	Procoagulante
Produs de endoteliu			
Adenozina	?Endotelina	Adenozina	Colagen
FRE	Peptidoleucotriena	FRE	FVIII – VWF compl
FHE		Aminoglicozizi	Fibrinogen
Peptidoleucotriena		Activatori de plasminogeni	Inhibitor de plasminogeni
PGE_2			
PGE_2		PGE_1, PGE_2	
$PGF_1\alpha$		PGI_2	
PGI_2			
Acționează prin endoteliu			
Acetilcolina	Angiotensina	Trombomodulina	
ADP	Vasopresina	Factor tisular	
Bradichinina		Heparina	
Catecolamina			
Histamina			
Peptideleucotriena			
Serotonina			

ADP=adenozin difosfat, FHE=factor de hiperpolarizare al endoteliului
FRE=factor de relaxare al endoteliului, FVIII=factor de coagulare VIII

propriu-zisă a precursorului în ET prin procese de clivaj, sub acțiunea unei enzime specifice de conversie (6).

Distribuția ET este mult mai variată decît s-a crezut inițial, cînd a fost izolată din celulele endoteliale ale aortei de porc. Studii imunologice au evidențiat formarea ET în diverse alte organe, în cantități apreciabile la nivelul medularei renale și a pulmonului, iar în cantități mai mici, în aortă, cord, cortexul renal, cortexul cerebral, hipotalamus, ficat, duoden, suprarenale, măduva spinării (7.8). Derivatele ET_1 și ET_2 prezintă predominant distribuție tisulară, în timp ce derivatul ET_3 este produs mai ales la nivelul sistemului nervos central și în tubul digestiv (7). A fost observată între ET și ARN o discrepanță în distribuția tisulară a ARN-ului care este diferită în funcție de vîrstă: la făt concentrația cea mai mare se afla în țesutul fetal pulmonar, intestinal și în meninge, iar la adult la nivel pulmonar și renal (9).

Pe de altă parte s-a evidențiat faptul că în majoritatea organelor sinteza ARN-ului se realizează în vecinătatea zonelor unde acționează ET, ceea ce sugerează o producție și acțiune exclusiv locală. Cu toate acestea și epiteliul bronșic produce cantități importante de ARN, fapt care ar sugera o acțiune a ET inclusiv de la distanță.

Sinteza ET prin genele specifice ET_1 și ET_3 a fost demonstrată atît la nivel arterial și venos în cordonul ombilical (10), cît și la nivel pulmonar, în pancreas, cortex medular renal, vezica urinară, placenta, cord (atrii și ventriculi).

Reglarea sintezei de ET se realizează la nivelul celulelor endoteliale în cursul transcrierii moleculelor de ARN sub acțiunea stimulatoare a adrenalinei, angiotensinei II, vasopresinei, bradikininei și a altor metaboliți. Eliberarea ET este stimulată de hipoxie, endotoxine colibacilare, efort fizic (23).

Metabolismul ET pare a fi complex, dar puțin cunoscut în detaliu pînă în prezent, cu excepția, reperării rolului major al rinichiului, care extrage și concentrează în mare parte cantitatea de hormon injectată i.v. la porc. În urma unor studii aprofundate (11) s-a dovedit existența receptorilor specifici, cu mare afinitate pentru ET.

Legăturile cu receptorii sînd dependente de cantitatea de ET care la un moment dat îi ocupă în întregime, iar reversibilitatea acțiunii este foarte lentă.

Exista o competiție la receptor între cele trei forme izomerice ale ET, care au afinitate diferită. Este dificil de explicat la ora actuală varietatea răspunsului în diferitele teritorii ale componentelor cunoscute ale ET.

ACȚIUNEA VASCULARĂ A ET

La nivel sistemic, administrarea ET se însoțește de creșterea tensiunii arteriale sistemice și a rezistențelor vasculare uneori precedată de o ușoară și scurtă perioadă hipotensivă (12). Efectele se exercită prin acțiune directă, predominantă asupra fibrelor musculare și deci a tonusului vascular mai ales la nivel periferic, dar intervin, de asemenea, și mecanisme centrale presoare prin activarea simpăticului și eliberarea de vasopresină.

Efectele vasoconstrictoare ale ET sînt cele mai intense comparativ cu celelalte substanțe umorale cunoscute, dar acestea se instalează lent și persistă peste o oră.

La nivel renal, ET acționează în mod similar cu angiotensina II și noradrenalina. Scade filtratul glomerular și crește fracția filtrată și presiunea hidrostatică a capilarelor glomerulare, antrenînd în ansamblu valoarea filtrației renale (2, 13, 14).

La nivel pulmonar acțiunea vasoconstrictoare este superioară efectului prostaglandinei PGF_2 alfa, adrenalinei, și epinefrinei. Datorită creșterii presiunii vasculare pulmonare acțiunea ET poate provoca apariția edemului pulmonar (3).

La nivel cerebral ET produce, de asemenea, vasoconstricție arterială și arteriolară, mai ales la nivelul arterei bazilare, cu repercusiuni asupra irigației trunchiului cerebral (15). ET are efecte vasoconstrictoare arteriale mezenterice și coronariene (16).

La nivelul inimii endoteliul vascular coronarian normal produce substanțe vasculare active care influențează tonusul și lumenul arterial atît la nivelul unor posibile stenoze, cît și în restul patului vascular coronarian (16, 17).

Factorul relaxant endotelial, recent izolat (FER) este eliberat și la nivel coronarian sub acțiunea creșterii fluxului sanguin coronarian, a acetilcolinei și a trombinei. O acțiune agonistă o au, de asemenea, adenozindifosfatul și serotonina, eliberate din granulele plachetare. Toți agoniștii coronarodilatatori acționează ca atare numai în prezența sau asupra unui endoteliu normal – și dimpotrivă – produc vasoconstricție dacă endoteliul este alterat sau denudat (16). Endoteliul vascular coronarian eliberează atît prostaciclina cu efecte vasodilatatoare și antiagregante plachetare similare FER, precum și ET cu efecte vasoconstrictoare (18).

Celulele endoteliale miocardice au o suprafață foarte mare, care dacă este raportată la 1 gram de țesut miocardic se cifrează la 1000 cm^2. Aceste celule se constituie sub forma unei mantii, acoperă întreaga structură musculară a inimii și joacă rolul unei

bariere fiziologice între spațiul intra și extravascular miocardic. Avînd această dispunere rețeaua celulelor endoteliale miocardice reglează transferul nutritiv la miocite, diapedeză leucocitară și interacțiunea dintre substanțele vasoactive circulante și fibrele musculare netede vasculare (17, 19).

Este bine cunoscut – la ora actuală – metabolismul activ al celulelor endoteliale prin care se modulează tonusul fibrelor musculare netede arteriolare și se menține fluxul sanguin adecvat, precum și influența acestor procese metabolice asupra răspunsului de tip inflamator al complexului celular local (17, 19). O acțiune metabolică complexă se exercită la nivel vascular pentru asigurarea fluxului coronarian și prevenirea trombozei vasculare prin producerea activatorului plasminogenului și antitrombinei III, care inhibă coagularea, prostaciclinei PGI_2, care limitează agregarea plachetară și aderența neutrofilelor, precum și prin producția de adenozină care reduce agregarea plachetară și eliberarea de tromboxan (17, 18, 19, 20).

Celulele endoteliale prezintă receptori de suprafață pentru multe substanțe vasoactive, precum acetilcolina, histamina, serotonina, catecolaminele, bradikinina și adenozina – toate fiind implicate în reglarea tonusului fibrelor musculare netede și a *fluxului vascular.* (21, 22, 23). Endoteliul vascular intact eliberează factorul relaxant sub acțiunea acestor agenți umorali. Factorul relaxant se identifică cu oxidul nitros, are un timp de înjumătățire scurt (6 la 50 secunde) și produce relaxarea fibrei netede prin creșterea guanozin-3',5'-mono-fosfatului ciclic (GMP). Efectele se exercită la nivel arterial și arteriolar, la nivelul venelor precum și a microcirculației. Factorul relaxant endotelial protejează vasul de aderență sau agregarea plachetară, precum și de radicalii toxici ai oxigenului (24). În opoziție cu acest factor acționează după cum am arătat și factorul endotelial constrictor denumit endotelina (ET).

Pe de altă parte endoteliul vascular joacă un rol esențial în metabolismul și mecanismul de acțiune al adenozinei (22). Dată fiind capacitatea endoteliului vascular de a capta și elibera adenozina, este lesne de înțeles rolul acestei structuri în menținerea unui nivel constant al adenozinei în patul vascular coronarian. Adenozina este un agent coronarodilatator major, avînd un rol cert în reglarea fluxului sanguin coronarian. Adenozina împiedică agregarea plachetară, inhibă eliberarea de tromboxan și modulează funcția neutrofilelor (23, 24, 25). De asemenea, adenozina și derivații săi reduc anionii superoxizi rezultați prin activarea neutrofilelor și inhibă aderența neutrofilelor activate la culturile de celule endoteliale (22, 23, 24, 25, 26).

Endoteliul are de asemenea, un rol important în controlul reacțiilor inflamatorii locale și a răspunsului imun (20). Neutrofilele aderă în prima etapă la suprafața endotelială, și apoi are loc derularea procesului inflamator local (20). Procesul de aderare neutrofilică este anulat în mod normal de forțe electrostatice negative din plasmalema celulelor endoteliale luminale, dar celulele endoteliale sînt capabile să producă diverse substanțe cu efecte fie adezive fie antiadezive neutrofilice (27). Leziunile endoteliale produse de tripsină, de exemplu, cresc aderența neutrofilelor, fapt ce sugerează prezența unor proteine specifice membranare cu tropism neutrofilic (27). Astfel de molecule cu efect adeziv pot fi induse de unii agenți circulanți chemotactici, cum ar fi: monokinele, interleukina 1 factorul tumoral necrozant. Efectele asupra adezivității leucocitare se exercită atît la nivel intra cît și extracelular, motiv pentru care aceste molecule pot fi identificate sub forma unor „agenți adezivi" intra și extracelular:

Endoteliul poate produce în plus factorii plachetari activatori sau agenții stimulatori neutrofilici (20, 28), precum și factori care inhibă aderarea neutrofilică, cum

sînt: adenozina, prostaciclina, monofosfatul ciclic de adenozină (19, 21). Balansul sau echilibrul acestor factori joacă un rol primordial în menţinerea capacităţii fiziologice a patului vascular. Factorii fiziologici sau patologici modifică într-o direcţie sau alta starea de echilibru în acest compartiment al funcţiilor vitale organice.

Efectele cardiace ale acţiunii ET se manifestă şi asupra inotropismului miocardic. Asupra fibrei miocardice contractile ET exercită un efect inotrop pozitiv direct, mai ales la nivelul miocitului atrial (1, 29). Experimental însă s-a observat de asemenea, scăderea inotropismului miocardic probabil secundar ischemiei prin vasoconstricţia produsă de ET (30). Acest efect nu poate fi anihilat de antagoniştii adrenergici, histaminergici sau serotoninergici.

Efectele cronotrope ale acţiunii ET asupra fecvenţei cardiace sînt discutabile.

Efectele ET asupra muşchiului neted se manifestă la nivelul bronhiilor, uterului, ileonului, vezicii biliare, sfincterului irisului şi canalelor deferente, la nivelul cărora produce efecte constrictive (1).

Efectele ET se manifestă de asemenea, asupra producţiei şi eliberării unor produşi metabolici şi substanţe endogene cu rol de mediatori (13). Astfel, ET creşte prin acţiune directă, eliberarea de renină de la nivelul aparatului juxtaglomerular, secreţia factorului atrial natriuretic şi chiar nivelul plasmatic al catecolaminelor, în funcţie de doza administrată. Creşte, de asemenea, nivelul plasmatic al vasopresinei, corticotrofinei (ACTH) şi cortizolului.

ET acţionează şi asupra producţiei de aldosteron, iar fracţiunile de ET_1 şi ET_3 inhibă în vivo agregarea plachetară şi trombopenia indusă de unele substanţe agregante (25).

Mecanismele de acţiune ale ET se manifestă la nivel intracelular. Receptorii specifici cuplează această substanţă presoare, fenomen însoţit de creşterea calciului intracelular. În cursul acestei reacţii biochimice acţionează fosfolipaza C, cu formarea de fosfat de inozitol: astfel se mobilizează calciu, precum şi diacyl-glicerol, care stimulează protein kinaza C (6). Simultan creşte activitatea fosfolipazei A_2 şi eliberarea de mediatori (prostaglandine, tromboxan A_2). În urma fixării ET pe receptor se produce reducerea activităţii $Na^+K^+ATP^-$ azei şi stimularea pompei Na^+/H^+, fără participarea semnificativă a adenilciclazei: rolul canalelor de Ca^{++} în acest proces este incert (4).

ET ŞI ROLUL SĂU ÎN CONDIŢII FIZIOLOGICE ŞI ÎN UNELE STĂRI PATOLOGICE

ET poate fi determinată în plasmă, urină şi lichid cefalorahidian, prin tehnici sofisticate de radioimunologie şi imunoenzimologie.

Concentraţia plasmatică a ET variază între 0,26 şi 48,1 pg/ml, sau 0,1 şi 19,3 pmol/l, limite surprinzător de largi. De fapt, acestea reflectă diversitatea tehnicilor utilizate pentru determinarea peptidului.

Concentraţia urinară a ET, este foarte curios de şase ori mai mare la acelaşi subiect comparativ cu concentraţia plasmatică (14) şi de şapte ori mai mare în lichidul cefalorahidian (15).

Studiile privind ET şi modificarea concentraţiilor sale în funcţie de diverşi factori sînt în curs. Nivelele concentraţiei plasmatice par a rămîne constante în funcţie

de vîrstă, sex şi activitatea fizică. În schimb, creşteri ale concentraţiei serice a ET, paralel, cu creşterea reninei şi aldosteronului, apar prin trecerea de la poziţia culcat la cea ortostatică. Modificări simultane şi de acelaşi sens ale celor trei substanţe umorale se produc prin infuzia în patul vascular a serului fiziologic (2,4).

S-a observat o corelaţie directă între valorile ET şi tensiunea arterială sistolică şi lipsa acestei corelaţii pentru valorile diastolice. Concentraţia plasmatică a ET creşte de asemenea, în ultimul trimestru de sarcină (2, 4).

În patologia cardiovasculară, creşterile serice cele mai notabile ale ET apar în şocul cardiogen iar valorile se reduc odată cu ameliorarea hemodinamică. Creşteri semnificative dar de mai mică amplitudine apar constant la bolnavii cu infarct miocardic acut, mai ales în primele ore de la debutul bolii, în hipertensiunea arterială secundară din feocromocitom şi la bolnavii cu sindrom Raynaud (2, 4).

În patologia renală, creşterea concentraţiei serice a ET apare aproape constant la bolnavii cu insuficienţă renală; creşterile deşi sînt foarte pronunţate, nu sînt direct corelate cu valorile altor constante ale acestor bolnavi (uree, creatinină, tensiune arterială) şi apar atît în insuficienţa renală acută cît şi cea cronică (2,4).

Problematica pe care o ridică prezenţa ET în patologia renală, inclusiv cea legată de administrarea de eritropoietină şi transplantul renal, este foarte complexă.

În patologia sistemului nervos central, creşterea nivelului seric al ET apare atît în accidentele vasculare cerebrale hemoragice, cît şi în alte tipuri de accidente vasculare cerebrale (2, 4).

În patologia hepatică s-au observat creşteri ale ET numai după transplantul hepatic, în timp ce la bolnavii cu ciroză hepatică valorile ET rămîn în limite normale (2, 4).

Şi în alte stări patologice s-au descris modificări ale valorilor ET, cum sînt:

– scăderi ale concentraţiei serice la pacienţi cu lupus erimatos;
– scăderi ale concentraţiei urinare la bolnavii hipertensivi;
– precum şi scăderi ale concentraţiei acestui peptid vasoconstrictor în lichidul cefalorahidian la bolnavii cu sindrom depresiv major (2, 4).

În rezumat, izolarea ET reprezintă o descoperire importantă care poate completa, în mod fericit, lista substanţelor bioumorale care mediază dinamica arteriolară în special şi a fibrelor musculare netede, în general.

ET constituie un agent vasoconstrictor major descoperit recent care poate explica mecanismele complexe mediatoare vasculare, cu implicaţii, probabil nu numai în descifrarea mecanismelor fiziopatologice vasculare, ci şi în abordarea terapeutică a unor probleme de patologie cardiovasculară, renală, pulmonară, digestivă.

BIBLIOGRAFIE

1. YANAGISAWA M., KURIHARA H., KIMURA S., et coll.: *A novell potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* Nature, 1988, 332, 411–415.
2. DIHN XUAN A.T., HIGENBOTTAM T.W.: *Non- prostanoid endothelium derived vasoactive factors.* J. Int. Med. Res., 1989, 17, 305–315.
3. VANHOUTTE P.M., MILLER V.M.: *Alpha-adrenoreceptors and endotelium derived relaxing factor.* Am. J. Med. 1989, 87, 3C–1S–55.

4. GRIS J.L., SCHVED J.F., AGUILAR-MARTINEZ P., ARNAUD A., SANCHEZ N.: *Les mediateurs endotheliaux regulant le tonus vasculaire.* Presse Med., 1991, 20, 303 – 308.
5. FURCHGOTT R.F., ZAWADSKI J.V.: *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Nature, 1980, 288, 373–376.
6. MULDOON L.L., RODLAND K.D., FORSYTHE M.L., MAGUN B.E.,:*Stimulation of phosphatidylinositol hidrilysis, diacylclycerol release, and gene expression in response to endothelin, a potent new agonist for fibroblasts and smooth muscle cells.* J. Biol. Chem. 1989, 264, 8529–8536.
7. MATSUMOTO H., SUZUKI N., UNDA H., FUSINO M.: *Abundance of endothelin-3 inrat intestine, pituitary gland and brain.* Biochem. Biophs. Res. Commun, 1989, 164, 74–80.
8. PERNOW J., HEMSEN A., LUNDBERG J.M.: *Tissue specific distribution elerance and vascular effects of endothelium in the pig.* Biochem, Biophy, Res. Commun., 1989, 161, 647–653.
9. MACCUMBER M.W. ROSS C.A., GLASER B.M., SNYDER S.H.: *Endothelin visualization of mRNAs by in situ hibridization provides evidence for local action.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1989, 45, 1499–1513.
10. HAEGERSTRAND A., HENSEN A., GILLS C., LARSSON O., LUNDBERG J.M.: *Endothelin presence in human umbilical vessels, high levels in fetal blood and potent constrictor effect.* Acta Physiol. Scand., 1989, 137, 541–542.
11. HIRATA Y., FUKADA Y., YOSHIMI H., EMORI T., SHICHIRI M., MARUMO F., *Specific receptor for endothelin in cultured rat cardiosytes.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 160, 1438–1444.
12. INOUE A., YANAGISAWA M., KIMURA S., et coll., *The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate gene.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 263–267.
13. NAKAMOTO H., SUZUKY H., MURAKAMI M. et coll.: *Effects of endothelin on systemic and renal haemodynamics and neuroendocrine hormons in concins dog.* Clin. Sci. 1989, 77, 567–572.
14 BERBINSCHI A., KETELSLEGERS J.M.: *Endotheline in urine.* Lancet, 1989, ii, 46.
15. GOLD P.W., KLING M.,: *Endothelin concentrations in cerebrospinal fluid in depressive patients.* Lancet, 1989, ii, 1519.
16. VAHNOUTTE P.M., SHIMOKAWA H.M.: *Endothelium derived relaxing factor and coronary vasospasm.* Circulation, 1989, 80, 1–9.
17.SIMIONESCU M., SIMIONESCU N.,: *Isolation and characterization of endothelial cells from the heart microvasculature.* Microvasc. Res. 1978, 16, m 426–452.
18.GERLACH E., NESS S., BECKER B.F.: *The vascular endothelium a survey of some newly evolving biochemical and plysiological features.* Basic les Cardiol. 1984, 80, 459–474.
19. KAISER L., SPARKS H.V., Jr.: *Endothelial cells: Not just a cellophane wrapper* ARch. Intern. Med. 1987, 147, 569–573.
20. HARLAN G.M., *Leukocyte endothelial interactions Blood.* 1985, 65, 513–525.
21. NEES S., GERLACH E.: *Adenine nucleotide and adenosine metabolism in cultured coronary endothelial cells: Formation and release of adenine compounds and possible functional implications,* in Berne RM Rall TW, Rubio R(eds): Regulatoryfunction of adenosine. The Hagne/Boston? London, Martinus Nijhoff Publishers, 1983, p 347–360.
22. SPARKS H.V., Jr., BARDENHEUER H.: *regulation of adenosine formation by the heart* Circ. Res. 1986, 58, 193–201.
23. CROSTEIN B.N., LEVIN R.I., BELANOFF J. et al: *Adenosine in endogenous inhibitor of neutrophil mediated injury to endothelial cells:* J. Clin. Invest. 1986, 78, 760–770.
24. CRONSTEIN B.N., KRAMER S.B., WEISMANN G., HIRSCHHORN R.: Adenosine: *A physiologic modulator of superoxid anion generation by human neutrophils.* J. Exp. Med. 1983, 158, 1160 – 1177.
25. THIEMERMANN C., GILLIAN R.M., CLIVE P.P., JOHN R.V.: *Endothelin-1 inhibits platelet aggregation in vivo: a study with 111 indium-labelled platelets.* Br. j. Pharmacol. 1990, 99, 303–308.

26. NORTON E.D., FORMAN M.B., JACKSON E.K., HOOVER R.I.: Adenosine: *A physiologoc modulator of neutrophil-endothelial interaction, abstract, circulation,* 1989, 80, II-5.
27. MACGREGOR R.R., MACARAK E.J., KEFALIDES N.A.: *Comparative adherence of granulocytes to endothelial monolayers and nylon fiber.* J. Clin. Invest. 1978, 61, 697–702.
28. CAMUSSI G., AGLIETTA M., MALAVASI F. et al: *The release of platelet activating factor from human endothelial cells in culture.* J. Immunol. 1983, 131, 2397 – 2403.
29. CARP C.: *Fiziologia normală a miocardului* în Tratat de Medicină Internă, Bolile Cardiovasculare (sub redacția) Păun R., Ed. Medicală, 1988, 119.
30. PRASAD K., LEE P., KALRA J.: *Influence of endothelin on cardiovascular function, oxygen free radicals, and blood chemistry.*.Am H. J., 121, 178.

TAHIARITMIILE DIN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Prof. dr. CONSTANTIN LUCA
Clinica de Cardiologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Timişoara.

1. ELECTROFIZIOLOGIA ISCHEMIEI ACUTE

Suprimarea abruptă a fluxului sanguin cu ischemia consecutivă la nivel miocardic, produce:

1. declanşarea unui metabolism anaerob cu depleţia fosfatului energetic (creatin-fosfat şi ATP);

2. acumulări de substanţe prin absenţa circulaţiei venoase care împiedică spălarea tisulară de metaboliţi, fapt ce duce la acumulări de lactat, fosfat, potasiu, CO_2, adenozină şi lipofosfogliceride, produşi ai metabolismului anaerob;

3. eliberarea neurotransmiţătorilor simpatici şi parasimpatici, cu acumularea aminelor simpatice la nivelul zonelor ischemiate.

Aceste modificări produc alterări ale proprietăţilor electrofiziologice ale miocardului, care constituie suportul declanşării unor aritmii foarte diverse ca morfologie, dar şi ca mecanism de producere (reintrare, automatism anormal, activitate *triggered*).

O serie de date acumulate în ultimii ani în domeniul electrofiziologiei miocardice au clarificat unele aspecte privind, în special, mecanismul migrărilor ionice, fapt ce s-a repercutat în mod deosebit în terapia aritmiilor cardiace şi în cunoaşterea efectelor medicaţiei antiaritmice.

În capitolul de faţă dorim doar să punctăm aspecte teoretice şi practice – cu totul rezumativ – în acest fascinant domeniu al patologiei cardio-vasculare.

1.1. MODIFICĂRILE IONICE ÎN ISCHEMIA MIOCARDICĂ ACUTĂ

După cum se cunoaşte, ischemia miocardică acută se însoţeşte de anoxie, cu consecinţe imediate asupra hidrolizei ATP, cu scăderea consecutivă a stocului energetic celular şi acumulări simultane ale produşilor rezultaţi din metabolismul anaerob în spaţiul extracelular.



Tabelul 1

Consecințele ionice și metabolice
ale ischemiei miocardice acute

Modificări intracelulare	Modificări extracelulare
↓ Creatinfosfat (CP)	↑ Potasiu
↓ ATP	↓ pH
↓ pH	↑ Lactat, CO_2
↓ Calciu	↑ Catecolamine
	↑ Lipofosfogliceride

În mod sumar în tabelul 1, precum și în fig. 1 sînt prezentate aceste modificări.

Din datele prezentate schematic se evidențiază scăderea rapidă a creatinfosfatului; ATP-ul scade mult mai lent, ajungînd la jumătate din capacitatea totală după zece minute de la instalarea ischemiei.

pH-ul intracelular scade lent, aproape paralel cu scăderea pH-ului extracelular (pHe) și creșterea pCO_2.

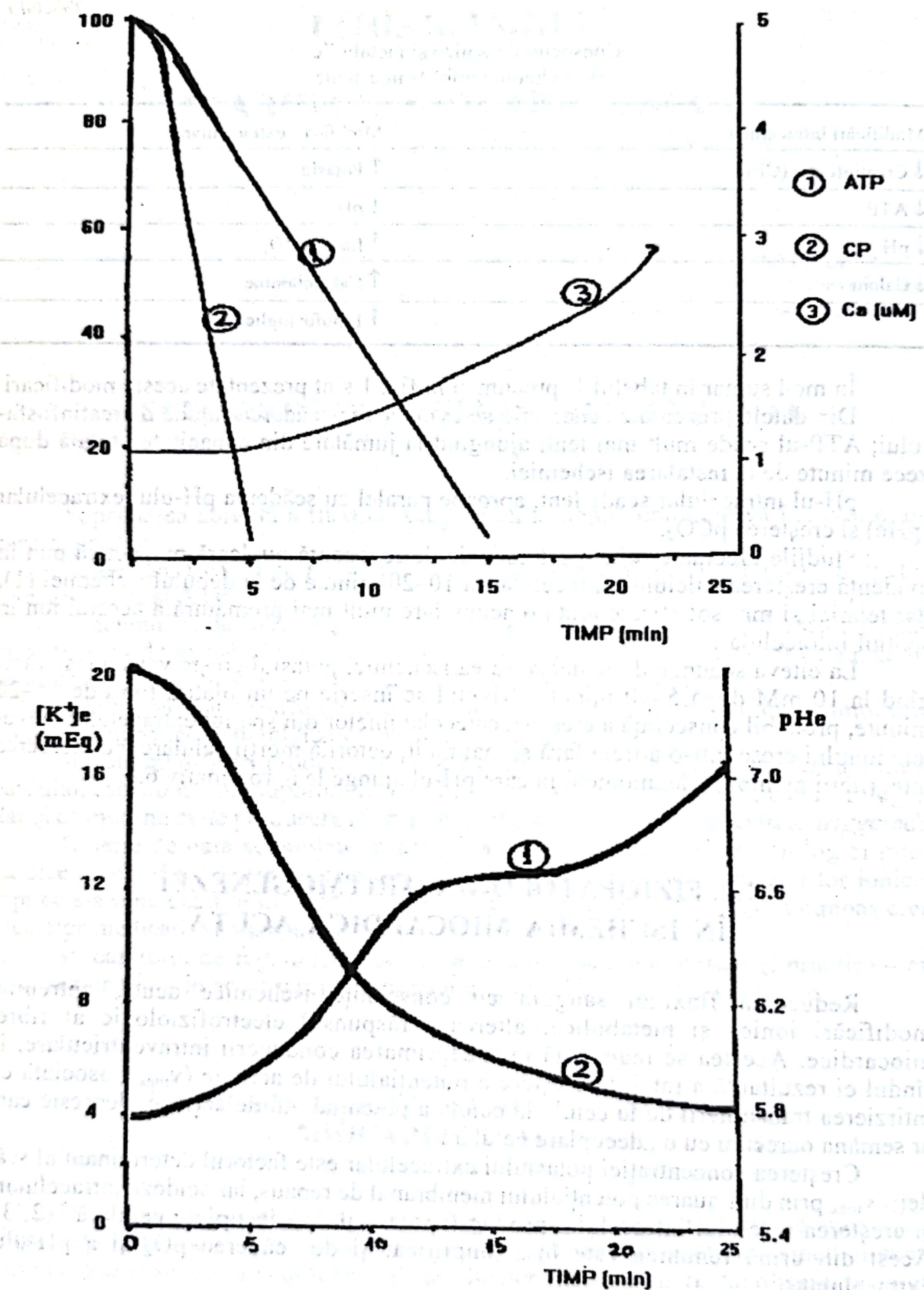
Studiile efectuate prin spectroscopie de rezonanță nucleară magnetică pun în evidență creșterea calciului intracelular la 10–20 minute de la debutul ischemiei (1), dar tehnici și mai sofisticate arată o acumulare mult mai prematură a acestui ion în spațiul intracelular.

La cîteva secunde de la declanșarea ischemiei potasiul crește vertiginos, ajungînd la 10 mM după 5–10 minute. Nivelul se înscrie pe un platou timp de 15–20 minute, probabil consecință a creșterii catecolaminelor din spațiul extracelular. Nivelele ionului cresc într-o a treia fază și mai mult, datorită morții celulare, cu pierderea integrității membranale, moment în care pH-ul ajunge la aproximativ 6.

1.2. FIZIOPATOLOGIA ARITMOGENEZEI ÎN ISCHEMIA MIOCARDICĂ ACUTĂ

Reducerea fluxului sanguin cu consecințe ischemice acute, antrenînd modificări ionice și metabolice, alterează răspunsul electrofiziologic al fibrei miocardice. Acestea se manifestă prin deprimarea conducerii intraventriculare, la rîndul ei rezultantă a ratei de creștere a potențialului de acțiune (v_{max}), asociată cu întîrzierea transmiterii de la celulă la celulă a potențialului de acțiune, depresie care ar semăna oarecum cu o „decuplare celulară".

Creșterea concentrației potasiului extracelular este factorul determinant al scăderii v_{max} prin diminuarea potențialului membranal de repaus, iar acidoza intracelulară și creșterea calciului intracelular produc fenomenul de „decuplare celulară" (2, 3). Acest din urmă fenomen este însă amplificat și de scăderea pO_2 și a pH-ului extracelular.



100
80
60
40
20
0
5
4
3
2
1
0
5
10
15
20
25
TIMP (min)
① ATP
② CP
③ Ca (uM)
[K+]e (mEq)
pHe
20
16
12
8
4
0
7.0
6.6
6.2
5.8
5.4
0
5
10
15
20
25
TIMP (min)

Fig. 1

Cu alte cuvinte, scăderea conducerii este fenomenul dominant şi este mult mai amplu decît ar putea fi dedus din modificările potasiului extracelular considerate izolat (4).

Cum deprimarea conducerii este strîns legată şi dependentă de creşterea frecvenţei cardiace, acest mecanism devine operant în ischemia acută şi constituie un factor care favorizează instalarea mecanismului de reintrare (fig. 2).

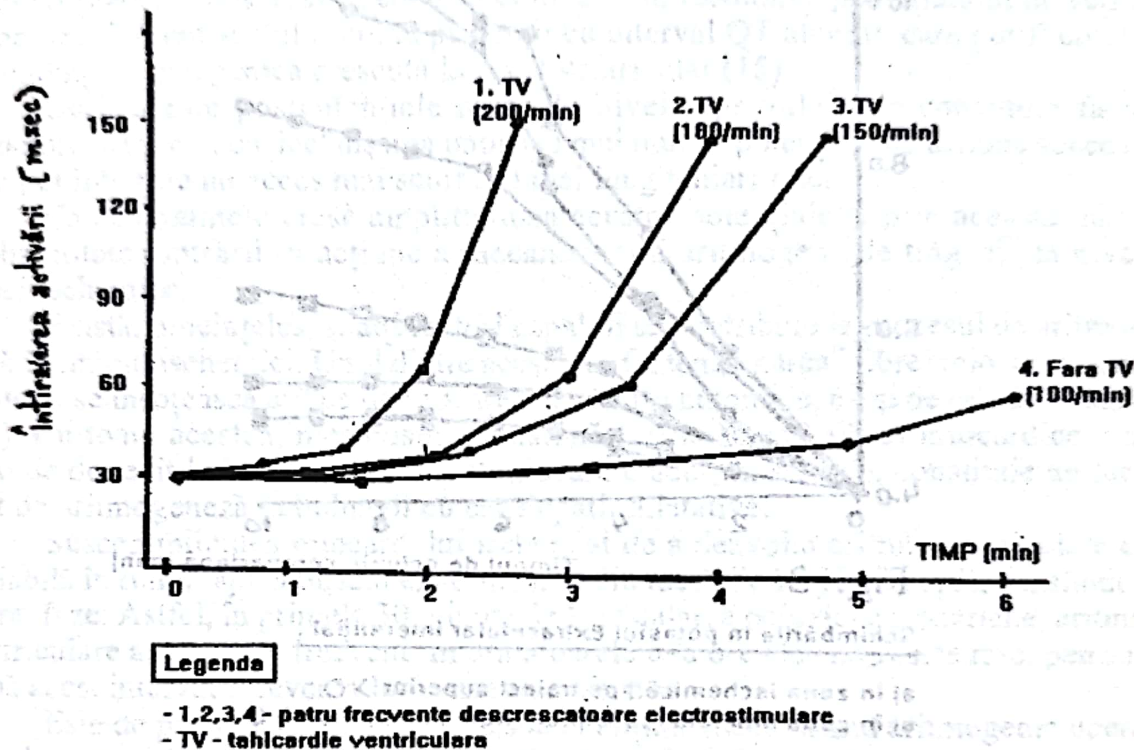


Fig. 2

Refractibilitatea se modifică, în sensul reducerii perioadei refractare, imediat după instalarea ocluziei coronariene. Scurtarea perioadei refractare este dependentă de scurtarea duratei potenţialului de acţiune datorită hipoxiei, creşterii K^+ extracelular şi a descreşterii rezervelor de ATP intracelular (5, 6, 7). Deşi potenţialul de acţiune rămîne scurtat, în perioada imediat următoare persistenţei ocluziei coronariene apare o alungire a perioadei refractare, fenomen cunoscut ca *refractibilitate dependentă de timp* şi care se exprimă practic prin prelungirea timpului necesar pentru ca v_{max} să se echilibreze valoric după depolarizarea precedentă. La nivel metabolic şi celular acest fenomen este indus de scăderea pH-ului şi pO_2, precum şi a potenţialului celular (8, 9). Modificările de conducere şi refractibilitate determinate de ischemia acută nu se distribuie omogen la nivelul miocardului afectat, iar această inomogenitate este în directă corelaţie cu nivelul diferit al concentraţiei de K^+ extracelular în diverse zone ale miocardului ischemic, cum rezultă din fig. 3.

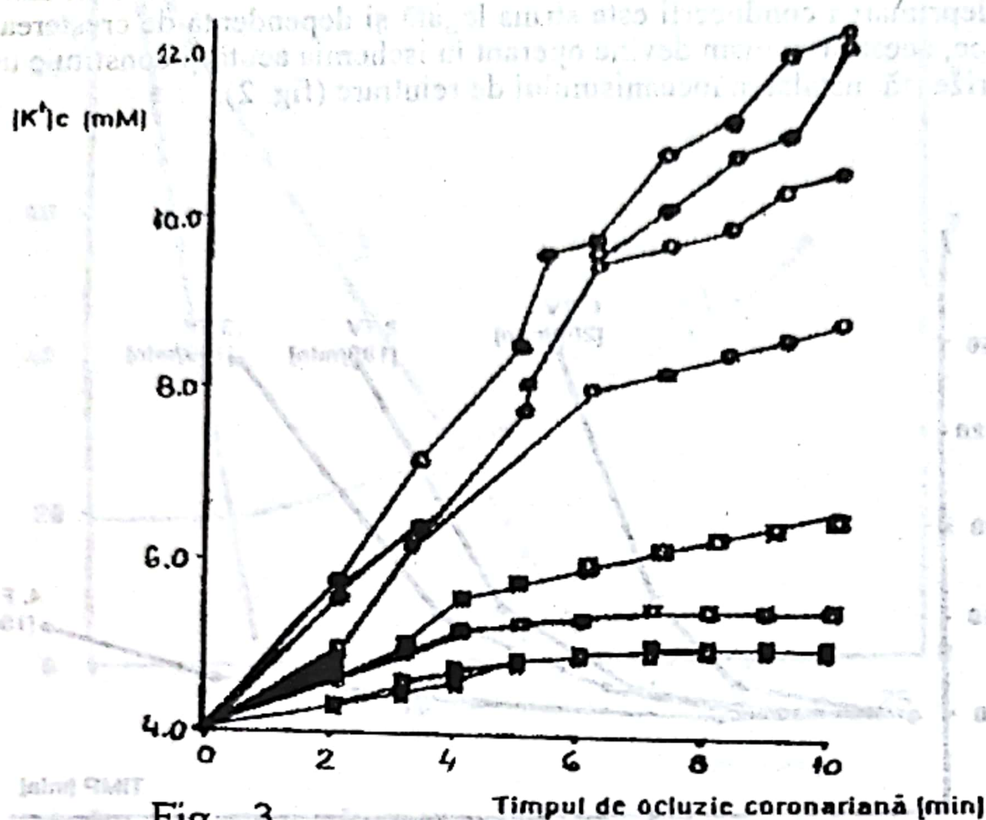


Fig. 3

Schimbările in potasiul extracelular interstițial :

a) în zona ischemică pe traiect superior > O
b) în zona liminala ischemiei traiectul interior > □

Probabil că şi alte diferențe în ceea ce priveşte metabolismul şi produşii rezultați prin anaerobioză contribuie la aceste diferențe, care în termeni electrofiziologici se exprimă în valori diferite ale potențialului membranei de repaus, ale v_{max} şi ale duratei potențialului de acțiune.

De fapt, acestea din urmă modifică conducerea şi refractibilitatea şi cresc tendința la aritmogeneză. Studii de electrofiziologie subliniază necesitatea unui inbalans critic între modificările de refractibilitate şi întîrzierea conducerii, necesar pentru instalarea mecanismului de reintrare aritmogenetic.

Se cunoaşte foarte bine că numai cînd prin inomogenitate rezultă blocuri unidirecționale se produce condiția esențială pentru realizarea reintrării spontane (10). Fenomenul reintrării poate avea loc la nivel subendocardic, în zonele laterale sau în centrul zonei de ischemie (11). Dar şi tulburările de automatism sînt consecința procesului de inomogenitate, deoarece variabilitatea valorilor potențialului de repaus la nivel local este asociată cu variații corespondente ale nivelului K^+ extracelular. Se însoțesc de apariția *curenților de leziune*, aceiaşi care sînt recoltați sub forma modificărilor segmentului ST pe ECG de suprafața (12). Aceşti curenți cresc valoarea

potențialului membranal de repaus în celulele pacemaker, uneori pînă la valori egale cu ale pragului de activare a depolarizării spontane. Același mecanism poate fi operant și în fibre miocardice care inițial nu au posedat caracteristici de automatism natural (13, 14).

Activitatea de *trigger* este consecința în principal a modificărilor calcice intracelulare cu creșterea acestui ion, imediat după ocluzia coronariană. Ca urmare apar curenți oscilatorii și scăderea potențialului de membrană, modificări cunoscute sub denumirea de postpotențiale, care urmează activărilor spontane la nivel cardiac. Astfel de modificări am observat în condiții clinice, prin recoltarea potențialului de acțiune monofazic în ventriculul drept la pacienții cu interval QT alungit, care pot fi corelate cu tendința aritmogenică crescută la nivel ventricular (15).

Dacă aceste postpotențiale ajung la nivelul pragului, ele constituie factori inductori „trigger", cu declanșarea unui sau mai multor potențiale de acțiune succesive care pot întreține un acces mai scurt sau mai lung tahiaritmic.

Catecolaminele cresc amplitudinea acestor potențiale și prin aceasta măresc probabilitatea intrării în acțiune a mecanismului aritmogen „de trăgaci" la nivelul zonei ischemice.

Există, bineînțeles, și alți factori capabili să contribuie la procesul de aritmogeneză în timpul ischemiei. Unul dintre aceștia ar fi „tensionarea" fibrei miocardice, care poate să se însoțească atît de declanșarea activității automate, cît și de cea de „trăgaci" (16). Cu toate acestea, mecanismul tensionării (distensiei) fibrei miocardice e mai greu de dovedit la bolnavii cu infarct miocardic acut; în schimb, constituie un factor cert de aritmogeneză la bolnavii cu cardiopatii dilatative.

Susceptibilitatea miocardului ischemiat de a dezvolta aritmii ventriculare este variabilă în timp, fapt cunoscut experimental din lucrările lui Harris (17), derulîndu-se în trei faze. Astfel, în primele 30 minute de la instalarea ocluziei coronariene, aritmiile ventriculare apar foarte frecvent. În următoarele 6–8 ore ele sînt foarte rare, pentru ca după acest interval frecvența lor să crească din nou.

Este de presupus faptul că în perioada inițială mecanismul aritmogenic operant este de reintrare, ulterior fiind incriminat automatismul crescut.

Kaplinsky și colab. (18) consideră că faza întîi a aritmogenezei descrise de Harris ar fi formată, la rîndul ei, din trei perioade distincte; acestea s-ar corela cu valori diferite ale K^+ extracelular.

Este sigur, de asemenea, că stimularea simpatică constituie un factor operant aritmogenic, excesul stimulării simpatice reducînd pragul pentru fibrilația ventriculară.

Blocarea medicamentoasă a acestei stimulări reduce semnificativ geneza aritmiilor. Augmentarea stimulării simpatice operează prin creșterea dispersiei și inomogenității refractibilității, iar aceste modificări parcurg etape în paralel cu modificarea pragului pentru fibrilație ventriculară.

În afara cunoștințelor privind distribuția neuniformă a fibrelor simpatice la nivel ventricular, nu se cunosc alți factori care să explice inomogenitatea refractibilității asociată stimulării simpatice exagerate datorate ischemiei.

Verapamilul și diltiazemul exercită un efect preventiv asupra declanșării fibrilației ventriculare după ocluzia coronariană. Mecanismele prin care acești agenți medicamentoși își exercită aceste efecte sînt:

1. reducerea hidrolizei ATP-ului;
2. reducerea acumulărilor potasice;

3. întîrzierea instalării acidozei intracelulare şi acumulărilor de calciu;

4. reducerea fenomenului „decuplării celulare" şi a amplitudinii postpotenţialelor, precum şi împiedicarea deprimării conducerii.

Prin aceste acţiuni polivalente agenţii menţionaţi împiedică atît reintrarea, automatismul anormal, cît şi declanşarea mecanismului de „trăgaci".

Reperfuzia coronariană produce modificări ale mecanismelor electrofiziologice mult mai greu de descifrat. Este evident faptul că imediat după restabilirea abruptă a fluxului coronarian apare o perioadă scurtă de aritmogenitate intensă. Experimental s-a evidenţiat relaţia strînsă între aritmogeneza de reperfuzie şi durata ocluziei coronariene.

În condiţiile presistenţei abolirii fluxului coronarian peste zece minute sau mai mult, aritmiile ventriculare nu mai apar.

Ineficienţa agenţilor antiaritmici care suprimă aritmiile dependente de ischemie asupra aritmiilor induse de reperfuzie sugerează o diferenţă netă între mecanismele electrofiziologice implicate în cele două tipuri de aritmii menţionate.

Încărcarea de calciu şi producţia crescută de radicali liberi de oxigen, imediat după reperfuzie, constituie probabil suportul deosebirilor dintre cele două tipuri de aritmii; eventual se adaugă inomogenitatea electrică şi ionică care oscilează în cursul ocluziei şi imediat după restabilirea fluxului coronarian (19).

1.3. ARITMIILE CARE APAR ÎN PERIOADA SUBACUTĂ DUPĂ INSTALAREA ISCHEMIEI MIOCARDICE

Ischemia recurenţială ce uneori apare după prima săptămînă de la producerea infarctului miocardic se asociază de asemenea, cu o aritmogeneză crescută.

Deşi secvenţa perioadelor aritmice în etapa subacută a ischemiei miocardice poate fi superpozabilă etapelor descrise mai înainte, mecanismul aritmogenic specific este departe de a fi descifrat. În legătură cu acest tip de aritmii s-a observat viabilitatea unor fibre Purkinje subendocardice sau chiar a unor inele musculare endocardice după instalarea necrozei şi ischemiei recurenţiale (20).

Deşi viabilitatea acestor zone poate fi pe deplin confirmată, proprietăţile electrofiziologice şi potenţialul de acţiune al fibrelor miocardice se caracterizează prin alterări evidente, cum ar fi:

– scăderea potenţialului de repaus şi a genezei lui;

– reducerea platoului şi prelungirea fazei terminale de repolarizare (20), la care se adaugă un proces de inomogenitate anatomică şi electrofiziologică în însăşi zona miocardului infarctizat care poate oricînd constitui un substrat local al reintrării (21).

Un rol aparte îl au leziunile din zona infarctizată sau de la distanţă, produse asupra fibrelor simpatice şi parasimpatice adiacente care contribuie, de asemenea, la alterarea proprietăţilor electrofiziologice locale (22).

Simpla enumerare a tuturor acestor modificări constituie o dovadă suficientă privind multiplele posibilităţi de geneză a aritmiilor la nivelul miocardului necrozat, deşi mecanismele lor intime de declanşare sînt departe de a putea fi expuse clar şi integral.

Deşi cunoaştem foarte multe modificări care induc aritmogeneza, se naşte totuşi fascinanta întrebare, frecvent formulată în practica medicală: de unde provin variaţiile aritmogenetice individuale?

Întrebarea este fără răspuns cert în ceea ce priveşte care factori anume pot induce aritmii la unii bolnavi, în timp ce la alţii stabilitatea activităţii electrice cardiace este remarcabilă.

Este posibil să existe diferenţe subtile, dar esenţiale, aritmogenetice, care scapă analizei individuale a unui caz. Pe de altă parte, deşi fibrilaţia ventriculară pare un fapt fortuit pentru experienţa clinicianului, apariţia acestei aritmii depinde totuşi de interacţiunea dintre inomogenitatea miocardului ischemic, declanşarea unei activităţi ectopice, perioada naşterii acesteia în ciclul cardiac, fracţionarea sau nu a căilor parcurse şi deci realizarea sau nu a unui circuit de reintrare, elemente esenţiale, dar greu de descifrat practic.

Aşadar, se poate prevedea mecanismul apariţiei reintrării în condiţiile inomogenităţii refractibilităţii miocardului ischemiat, cît şi apariţia automatismului aberant, nu însă şi activitatea ectopică, perioada intervenţiei ei şi consecinţele corespunzătoare acesteia în aritmogeneza fatală.

Pe de altă parte, bătăile premature spontane, precum şi substratul instalării mecanismului de reintrare sînt coexistente la majoritatea pacienţilor cu ischemie, dar locul declanşării bătăii spontane premature poate fi foarte variat şi imprevizibil. În consecinţă, o bătaie prematură generată într-o anumită zonă, dacă nu are condiţii propice de a se propaga spre circuitele posibile înconjuratoare într-un mod adecvat perpetuării unei reintrări, va rămîne fără efect şi deci, benignă.

În schimb, la acelaşi pacient, o altă bătaie ectopică spontană, generată la acelaşi interval faţă de ciclul cardiac, dar situată într-o zonă adecvată propagării şi întreţinerii reintrării, se va însoţi de răspuns repetitiv, cu posibilitatea generării fibrilaţiei ventriculare.

Cum în cursul derulării procesului de ischemie proprietăţile electrofiziologice se modifică dintr-un moment în altul, aceeaşi extrasistolă, avînd acelaşi sediu şi moment declanşator în ciclul cardiac, poate sau nu porni o aritmie ventriculară.

Iată doar cîteva aspecte care subliniază complexitatea aritmogenezei, precum şi răspunsul individual, sau în timp, pe fondul procesului ischemic în derulare.

2.1. TAHICARDIILE SUPRAVENTRICULARE DIN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

2.1.1. TAHICARDIA SINUSALĂ

Este o aritmie comună la bolnavii cu infarct miocardic acut (IMA), fiind modalitatea răspunsului fiziologic la durere, anxietate, febră sau expresie a deteriorării hemodinamice, chiar în absenţa unor alterări electrofiziologice notabile.

Creşterea frecvenţei cardiace – după cum se ştie – produce creşterea consumului de O_2, iar pe de altă parte, scurtînd diastola, alterează mai mult perfuzia coronariană.

Diversitatea factorilor care produc creşterea frecvenţei sinusale subliniază importanţa controlului acestora şi nicidecum tratamentul antiaritmic administrat pentru a scădea, pur şi simplu, frecvenţa sinusală crescută. De cele mai multe ori ritmul sinusal este controlat după administrarea corespunzătoare a analgeticelor şi sedativelor, dar tahicardia sinusală persistentă la aceste măsuri sugerează un infarct miocardic întins cu prognostic sever.

În acest din urmă caz, pacienţii necesită urmărire hemodinamică invazivă pentru a se încerca oferta terapeutică adecvată controlului hemodinamic. În absenţa unei deteriorări hemodinamice importante se poate administra tratament betablocant, dar măsurile terapeutice menţionate nu reduc suficient frecvenţa sinusală. Desigur, în absenţa deteriorării hemodinamice semnificative, monitorizarea invazivă nu e necesară la bolnavii cu şoc cardiogen, însă tahicardia sinusală este chiar compensatorie datorită stimulării simpatice endogene sau ca răspuns la terapia cu amine presoare.

2.1.1. EXTRASISTOLELE ATRIALE

Apar frecvent în cursul IMA; aritmia este însă nespecifică, apărînd frecvent şi la cordul indemn.

Bătăile ectopice atriale pot declanşa aritmii supraventriculare dacă substratul miocardic prezintă leziuni care favorizează aceste tahiaritmii. Aritmiile atriale, în absenţa unor factori anume implicaţi în cursul evoluţiei bolnavilor cu IMA – durere – ischemie – tulburări hemodinamice, hidro-electrolitice etc. nu necesită neapărat amendare terapeutică specifică.

2.1.3. FIBRILAŢIA ATRIALĂ ŞI FLUTTERUL ATRIAL

Sînt aritmii care apar într-un procentaj de 8–15% la pacienţii cu IMA.

La pacienţii cu necroze inferioare acest tip de aritmii sînt declanşate de ischemia atrială produsă prin ocluzia proximală a arterei nodului AV sau a ramurilor arteriale circumflexe care derivă din artera coronară stînga circumflexă (23).

În această situaţie accesele aritmice apar în primele 36 ore de la debutul infarctului inferior, în timp ce accesele survenite mai tardiv în evoluţia bolii sînt expresia creşterii presiunilor în capilarul pulmonar, semn care se corelează cu o mortalitate mai mare în aceste cazuri.

Flutterul atrial este mult mai rar întîlnit decît fibrilaţia atrială, dar fiziopatologia şi semnificaţia aritmiei este similară cu a fibrilaţiei atriale.

Declanşarea acestor aritmii la pacienţii cu IMA are repercursiuni nefavorabile prin alterările hemodinamice şi creşterea consumului de O_2 pe care le accentuează pe fondul ischemiei preexistente.

Din acest motiv, optimală ar fi conversia la ritm sinusal, simpla reducere a frecvenţei ventriculare nefiind suficientă pentru ameliorarea hemodinamicii afectate prin dispariţia contracţiei atriale. Desigur, tratamentul trebuie aplicat individualizat. Dacă pacientul este stabil, cu o frecvenţă ventriculară satisfăcătoare datorită tulburărilor de conducere la nivel atrio-ventricular, necesitatea unei terapii mai agresive nu pare

justificată. În schimb, în cazurile cu frecvenţă foarte rapidă, aplicarea electroversiei se impune cu promptitudine.

Dacă bolnavii prezintă simptome moderate se vor administra agenţi blocanţi ai conducerii atrio-nodale, iar digoxinul se situează încă pe primele locuri, cu avantajul absenţei efectelor inotrop negative.

Cu toate acestea, digoxinul îşi instalează efectele într-o perioadă mai îndelungată şi deseori efectele parasimpaticomimetice prin care îşi exercită acţiunea nu contrabalansează suficient creşterea stimulării simpatice.

Din acest motiv administrarea cu prudenţă a betablocantelor sau a unor calciu blocanţi se însoţeşte de efecte mai prompte, dar, bineînţeles, cu riscul de a produce prin selecţia inoportună, deteriorare hemodinamică prin acţiunea inotrop negativă a acestor grupe de medicamente.

Tratamentul prin şoc electric extern se dovedeşte deseori eficient şi se însoţeşte de reinstalarea promptă a ritmului sinusal.

Există şi alternativa administrării intravenoase a procainamidei în doza de 20 mg/kg corp în timp de treizeci de minute, urmată de administrarea orală a acestui medicament sau a chinidinei, odată ritmul sinusal restabilit.

Encainida sau flecainida este preferabil a se evita, din cauza efectelor lor pronunţate inotrop negative. În schimb, la unii bolnavi administrarea amiodaronei prin încărcare orală sau i.v. se însoţeşte de rezultate excelente, cu stabilitate ulterioară a ritmului sinusal, deşi medicamentul acţionează ceva mai tardiv.

Tratamentul flutterului atrial este, în principiu, identic cu al fibrilaţiei atriale, deşi aritmia răspunde mai bine şi la doze mai mici de energie electrică în cazul electroconversiei, însă este mai dificil de controlat evoluţia conducerii AV în cursul acestei aritmii.

Pe de altă parte, în cazul administrării procainamidei sau chinidinei, cu scopul conversiei medicamentoase a aritmiei, este necesară asocierea unui blocant al conducerii atrio-nodale pentru prevenirea instalării conducerii 1/1, care ar putea apare cînd frecvenţa atrială se răreşte suficient, înaintea conversiei la ritm sinusal.

2.1.4. TAHICARDIILE SUPRAVENTRICULARE

Sînt mai puţin studiate la pacienţii cu IMA, iar frecvenţa acestora este relativ mică (2–7%) (24).

Evaluarea acestor aritmii a fost îngreunată şi de modificările terminologice efectuate în ultimii ani.

Pe de altă parte, la unii din bolnavii cu IMA este posibil ca aceste aritmii, cunoscute, în general, ca fiind declanşate prin mecanism de reintrare, să apară pe fondul unor prealabile modificări care să favorizeze mecanismul aritmogen (pe fondul unor căi multiple atrio-nodale, de exemplu). Extrasistolele atriale sau ventriculare survenite în cursul infarctului miocardic acut, sau pur şi simplu tulburările stimulării vegetative care însoţesc boala, pot constitui factori declanşatori ai aritmiei, chiar dacă bolnavii nu au în istoricul patologic astfel de accese tahicardice.

În ce priveşte tahicardiile atriale ectopice, acestea pot surveni prin următoarele mecanisme:

– creșterea automatismului;
– „trăgaci";
– reintrare intraatrială.

Tahicardiile atriale ectopice, în lambouri scurte, nepersistente, se întîlnesc frecvent în condițiile infarctului miocardic, dar corelația aritmiei cu boala este dificilă, deoarece episoade tahicardice similare pot fi frecvent întîlnite la indivizi cu cord indemn. În schimb, tahicardia atrială ectopică persistentă, mai ales în prezența unui bloc AV asociat, este aproape invariabil expresia supradozajului digitalic.

Pe de altă parte, la pacienții cu IMA, flutterul atrial este deseori dificil de recunoscut și de aceea diagnosticul eronat de tahicardie supraventriculară se întîlnește în practica medicală cu oarecare frecvență.

Din motivele menționate se poate înțelege dificultatea în aprecierea pe de o parte a relației dintre acest tip de aritmii și infarctul miocardic acut, iar pe de altă parte a stabilirii incidenței reale a aritmiei în IMA.

Dificultăți certe de diagnostic apar și în legătură cu tahicardiile joncționale paroxistice și neparoxistice. De cele mai multe ori diagnosticul de tahicardie joncțională paroxistică se pune în cazul unei aritmii sugerînd mecanismul reciproc, cu reintrare atrio-nodală care realizează tipul de tahicardii prin reintrare menționat.

Tahicardiile joncționale ectopice pure – ca expresie a unei activități joncționale de tip ectopic – cu frecvența peste 180 b/min sînt rare și greu de diagnosticat. În schimb, tahicardiile joncționale neparoxistice, sau mai corect ritmurile joncționale accelerate sub forma unor lambouri de bătăi joncționale, cu frecvența 60–120 b/min, care uneori depășesc frecvența sinusală, apar la aproximativ 10% din bolnavii urmăriți ECG în primele 48 de ore de la debutul infarctului.

Aceste aritmii sînt expresia automatismului joncțional crescut prin ischemie sau tulburări vegetative. Accesele sînt scurte și se opresc odată ce frecvența sinusală depășește frecvența focarului joncțional.

Ritmul joncțional accelerat, deși prezintă uneori disociație AV, nu se însoțește de consecințe hemodinamice și nu afectează prognosticul pacienților.

2.2.1. EXTRASISTOLELE VENTRICULARE

Sînt, de asemenea, aritmii întîlnite obișnuit la indivizii cu cord indemn. Prin ele însele nu ar constitui, desigur, o problemă, dar mult timp au fost considerate un prerechizit obligatoriu al declanșării fibrilației ventriculare la bolnavii cu infarct miocardic acut, mai ales dacă sînt frecvente, multiforme și apar prematur în ciclul cardiac (fenomen R/T) (24).

Cu toate acestea, la ora actuală se poate afirma, în urma unor observații îndelungate, că mai mult de jumătate din pacienții cu IMA care dezvoltă fibrilație ventriculară nu prezintă bătăi ectopice ventriculare prealabile; mai mult, prezența și caracteristicile acestor bătăi sînt absolut identice la unele grupe comparabile de pacienți, dar care dezvoltă sau nu fibrilație ventriculară (25, 26).

Foarte probabil ca bătăile ectopice ventriculare să nu prezinte valoare predictivă absolută în declanșarea fibrilației ventriculare; ca urmare apar dubii în ce privește eficiența administrării terapiei antiaritmice profilactice.

Aceleaşi considerente sînt valabile şi în legătură cu relaţia extrasistolelor ventriculare cu tahicardia ventriculară persistentă. Cu alte cuvinte, este posibil ca persistenţa bătăilor ectopice ventriculare să nu însemne neapărat ineficienţa tratamentului antiaritmic de prevenţie a tahicardiei ventriculare, iar pe de altă parte, controlul absolut al extrasistolelor ventriculare să nu ofere garanţie certă în privinţa înlăturării posibilităţii declanşării fibrilaţiei ventriculare.

2.2.2. RITMUL IDIOVENTRICULAR ACCELERAT

Este definit ca un lambou de bătăi ectopice ventriculare, în general sub 180 b/min. Este o aritmie frecvent întîlnită în faza iniţială, după debutul infarctului miocardic acut; în studii mai vechi incidenţa ei a fost observată la aproximativ 40% din pacienţi.

Aritmia survine în lambouri relativ scurte care se declanşează, mai ales, prin alungirea ciclului sinusal şi, dimpotrivă, se suprimă odată ce frecvenţa ritmului sinusal depăşeşte pe cea a focarului ectopic ventricular.

Prognosticul aritmiei este, în general, benign; totuşi, uneori se produce diminuarea blocului de ieşire din jurul focarului, iar frecvenţa cardiacă creşte la multiplul frecvenţei de bază, rezultînd o tahicardie ventriculară cu frecvenţa mare.

După introducerea curentă a agenţilor trombolitici la pacienţii cu IMA, frecvenţa ritmului idioventricular este mult mai mare, această aritmie fiind considerată un indicator fidel al repermeabilizării lumenului coronarian (27).

Aceeaşi semnificaţie se pare că o are şi dacă nu s-a administrat agentul trombolitic (tromboliza spontană).

2.2.3. TAHICARDIA VENTRICULARĂ

Cuprinde un spectru foarte larg al activităţii ectopice ventriculare la pacienţii cu IMA la debut care cuprinde lambouri scurte, de cîteva bătăi, cu frecvenţa scăzută şi asimptomatice pînă la accese de durată şi frecvenţă foarte variată, tahicardii rapide şi persistente, cu deteriorare drastică hemodinamică, ce survin uneori chiar tardiv faţă de debutul bolii.

Fiecare dintre aspectele menţionate au implicaţii clinice şi terapeutice diferite, motiv pentru care formele tahicardiilor ventriculare la bolnavii cu IMA necesită descriere şi încadrare precisă, specificîndu-se durata accesului, frecvenţa, caracterul mono sau polimorf, precum şi intervalul scurs de la debutul infarctului la apariţia aritmiei.

Modificările ionice şi metabolice care apar imediat după ocluzia coronariană produc, în general, tahicardii cu aspect polimorf. Deşi astfel de tahicardii se pot opri spontan, uneori ele degenerează în fibrilaţie ventriculară. Odată reperată o tahicardie ventriculară polimorfă, mai ales cu frecvenţă peste 200 b/min, monitorizarea ECG şi alerta privind necesitatea unei intervenţii de urgenţă este o regulă absolută. Se instituie tratament intravenos cu lidocaină după protocol clasic asociat măsurilor terapeutice antiischemice. În general, tahicardia ventriculară polimorfă dispare în 1–2 zile de la debutul bolii, odată ce alterările electrofiziologice se stabilizează.

Din acest motiv terapia de durată nu se impune, iar prognosticul devine foarte bun.

Dimpotrivă, persistența unor alterări miocardice organice după o necroză miocardică severă poate constitui substratul necesar declanșării unei tahicardii ventriculare monomorfe. În general, astfel de necroze miocardice generează atît insuficiența cardiacă, cît și alterări ale conducerii care persistă indefinit. Datorită acestora tahicardia ventriculară monomorfă poate oricînd recidiva, deși, uneori susceptibilitatea aritmogenă se poate estompa în timp.

Acest fapt nu se poate însă repera practic la cazurile în observație.

Pacienții cu asemenea tahicardii beneficiază de tratament antiaritmic de durată, sau atît cît se apreciază a fi necesar.

Deseori administrarea unui astfel de tratament este eficientă, iar recurența aritmiei poate fi înlăturată; alteori, însă, sînt necesare studii electrofiziologice pentru selectarea antiaritmicului și a dozei eficiente de administrat. Mortalitatea în aceste cazuri este grevată nu numai de accesul aritmic potențial recidivant, ci și de alterarea mecanicii ventriculare asociată în mod constant.

În practica clinică incidența tahicardiei ventriculare monomorfe este foarte redusă în primele 2–3 zile de la debutul infarctului miocardic, acest fapt reflectînd necesitatea unui interval mai lung de timp pentru formarea unui substrat lezional propice aritmiei. Dacă, în schimb, acest tip de aritmie este prezent în perioada de început a unui atac de cord, care se însoțește de creșterea creatin-fosfokinazei, este vorba de cele mai multe ori de o aritmie ventriculară primară gravă, care se însoțește de o deteriorare hemodinamică severă.

Nu este exclusă la acești pacienți existența unei necroze miocardice în antecedente, fapt deseori certificat de absența modificărilor clinice și ECG ale infarctului miocardic acut, iar creșterile enzimatice, de obicei, modeste, reflectă alterări miocardice secundare tahiaritmiei.

Pacienții cu tahicardie ventriculară monomorfică persistentă, așa cum am arătat, au susceptibilitate de durată la recidiva aritmiei, fapt ce impune un tratament antiaritmic cronic. Controlul acestor accese în perioada acută este individualizat. Dacă accesele au frecvența cardiacă acceptabilă, iar consecințele hemodinamice sînt moderate, există timp suficient pentru a se administra antiaritmice pe cale intravenoasă, evaluînd eficiența controlului medicamentos prin administrare succesivă a mai multor medicamente disponibile.

Desigur, un loc central e ocupat de lidocaină sau procainamidă cu administrarea după protocoale clasice. Dacă acestea sînt ineficiente sau dacă accesul tahicardic se însoțește de ischemie, hipotensiune, stază pulmonară, se va administra șoc electric extern după injectarea prealabilă a unui tranchilizant.

În general, tahicardia ventriculară monomorfă poate răspunde la energii mici, dar acestea transformă uneori aritmia în fibrilație ventriculară, motiv pentru care este preferabilă administrarea unor energii mai mari, de minimum 60 J. Dacă accesele sînt foarte rapide, cu iminența degenerării în fibrilație ventriculară, se vor administra energii mari.

Cu ani în urmă, pacienții cu infarct miocardic recent și astfel de tahicardii ventriculare fără răspuns la terapie medicamentoasă erau aproape sigur candidați la deces în absența posibilității aplicării șocului electric extern. În ultimul timp se subliniază eficacitatea amiodaronei la bolnavii cu tahicardii ventriculare grave și tendință la recidivă imediată a aritmiei, chiar dacă s-a restabilit, prin electroversie, ritmul sinusal pentru perioade scurte (28).

La astfel de bolnavi, încărcarea cu amiodarona prin unul sau mai multe boluri i.v. de 300 mg se dovedeşte foarte eficientă în prevenirea recidivelor sau degenerării în fibrilaţie ventriculară.

Rezolvarea chirurgicală s-a dovedit în ultima perioadă o alternativă eficientă pentru controlul tahicardiilor ventriculare la pacienţii cu infarct miocardic, mai ales cînd aceştia dezvoltă anevrisme ventriculare. Eficienţa tratamentului chirurgical creşte semnificativ dacă rezecţia se face sub controlul *mapping-ului* electrocardiografic endocardic, care oferă posibilitatea exciziei zonelor unde ia naştere aritmia (29).

2.2. FIBRILAŢIA VENTRICULARĂ

Este o aritmie extrem de gravă, dar totuşi controlabilă în condiţiile dotărilor tehnice şi cunoştinţelor actuale.

Incidenţa acestei aritmii la bolnavii cu IMA e apreciată la 7–8% din cazurile care ajung să se adreseze serviciilor medicale (30); aşadar, mortalitatea prin infarct miocardic acut ar trebui să fie practic foarte mică dacă pacientul a fost corect adresat. Astfel de rezultate favorabile sînt consemnate chiar în absenţa aplicării pe scară largă a tratamentului trombolitic.

După cum se ştie, la debutul ocluziei coronariene apar modificări tranzitorii ionice şi metabolice care declanşează fibrilaţia ventriculară, ceea ce clinic corespunde cu o incidenţă mare a aritmiei în primele ore de la debutul bolii.

Deoarece modificările celulare menţionate sînt tranzitorii, iar proprietăţile electrofiziologice au tendinţa de normalizare, incidenţa aritmiei în perioada următoare este mult diminuată.

Aritmia apare mai frecvent la bolnavi cu infarcte mari şi unde Q, precum şi în prezenţa disfuncţiei ventriculare, circumstanţe care cresc mortalitatea intraspitalicească a acestor bolnavi.

Odată ce riscul legat de perioada intraspitalicească a dispărut, prognosticul de durată al pacienţilor este similar cu al celor care nu au prezentat aritmia în cursul internării (30).

Deoarece factorii declanşatori menţionaţi ai fibrilaţiei ventriculare sînt operanţi doar la debutul bolii, există şanse reduse ca aritmia să recidiveze în absenţa unui nou episod ischemic al bolii şi, prin urmare, nu se pune problema tratamentului antiaritmic de durată.

Fibrilaţia ventriculară se clasifică, din punct de vedere al tabloului clinic pe fondul căruia apare, în fibrilaţie ventriculară (FV) primară şi secundară. Într-o accepţiune mai largă, termenul de FV secundară sugerează modificări prealabile consecutive necrozei, cu hipotensiune şi insuficienţă cardiacă, factori de creştere a mortalităţii intraspitaliceşti prin alterarea severă a pompei. În contrast cu această categorie de bolnavi, cei cu FV primară nu prezintă alterări importante ale miocardului ventricular datorate necrozei; în condiţiile unei funcţii ventriculare bune aceştia pot avea un prognostic favorabil, similar cu al pacienţilor care nu au prezentat un acces de FV (31).

Unii autori preferă o terminologie oarecum echivalentă, clasificînd FV în precoce şi tardivă, în funcţie de apariţia aritmiei, pînă la 48 ore de la debutul necrozei sau după acest interval. În mod constant bolnavii cu FV tardivă prezintă disfuncţie ven-

triculară severă şi mortalitate intraspitalicească mare, în contrast cu bolnavii cu FV precoce al căror prognostic e mult mai bun.

Terminologia şi încadrarea menţionată a FV nu are însă nici o consecinţă fiziopatologică sau terapeutică în legătură cu aritmia în sine, mecanismul ei fiind probabil identic în ambele cazuri.

Trebuie însă menţionată şi clarificată terminologia de FV primară şi secundară, utilizată la pacienţii decedaţi subit în afara spitalului. La aceştia, termenul de FV secundară este atribuit aritmiilor care apar pe fondul unor necroze miocardice evidente şi majore, termenul de FV primară fiind atribuit aritmiilor apărute la pacienţi cărora nu li s-a putut documenta un infarct miocardic acut evident (32).

Indiferent de clasificare, tratamentul aritmiei se aplică imediat, şocul electric extern constituind o metodă terapeutică nu numai eficientă, ci şi indispensabilă. Aplicarea lui – cu întîrziere numai de cîteva minute – chiar în cazul succesului conversiei la ritm sinusal, se poate însoţi de sechele neurologice ireversibile. Din acest motiv atît în teritoriu, cît şi în spital, în situaţia acestei aritmii este preferabil să se renunţe la unele metode citate mai mult din raţiuni didactice în protocoalele clasice (lovitura precordială, terapie medicamentoasă), cu indicaţia păstrată a masajului precordial şi a ventilaţiei mecanice dacă întîrzierea aplicării şocului este de neevitat. Nici chiar intubarea endotraheală, reperarea căii de acces venos, analize sau alte măsuri suportive nu trebuie luate în considerare în detrimentul aplicării imediate a şocului electric extern. Dacă se respectă acest principiu, şocul electric extern poate fi urmat imediat – şi cu şanse mari – de restabilirea ritmului sinusal, fără a mai fi nevoie de nici una din metodele suplimentare menţionate, bolnavul stabilizîndu-se prompt, fără a realiza episodul prin care a trecut şi fără dezvoltarea unor alterări metabolice sau organice secundare opririi cardiace. Dacă defibrilarea iniţială nu este eficientă, se va administra epinefrina, se va face corecţia hipoxemiei şi acidozei şi se va tenta o nouă conversie electrică. În cazul recidivei de fibrilaţie ventriculară administrarea lidocainei 100 mg, sau 1,5 mg/kg corp, injectată în bol i.v., constituie tratamentul de elecţie; dacă rezultatul e negativ se va administra bretilium tosilat 5 mg/kg corp, sau încărcarea cu amiodarona 300 mg i.v., unul sau mai multe boluri. Pînă la obţinerea stabilităţii electrice a inimii – cu ajutorul medicaţiei menţionate – orice recidivă de fibrilaţie ventriculară va fi tratată prin şoc electric extern. Desigur, curentul electric administrat în mod repetat poate produce leziuni miocardice, dar, în general, nu realizează distrucţii care să influenţeze prognosticul bolnavilor.

Administrarea de rutină, preventivă a lidocainei, odată diagnosticul de infarct miocardic acut stabilit, asigură o eficienţă controversată; unele studii menţionează o reducere discretă a incidenţei aritmiei în cazul în care medicamentul s-a administrat de rutină (33).

În mod concret, majoritatea studiilor însă nu observă diferenţe semnificative ale mortalităţii, deoarece pacienţii cu fibrilaţie ventriculară au fost controlaţi cu succes prin metodele menţionate. În opinia unor autori, chiar aceste reduceri minore ale incidenţei FV justifică utilizarea de rutină a lidocainei în scop profilactic (34), deşi acest medicament poate induce fenomene secundare neurologice, precum şi asistola (35, 36). Cu toate că datele privind eficienţa profilaxiei fibrilaţiei ventriculare prin administrarea de rutină a lidocainei rămîn neconvingătoare, în practica medicală curentă este preferabilă administrarea acestui medicament, mai ales cînd mijloacele de defibrilare electrică nu sînt prompt la îndemîna terapeutului.

Desigur, ar putea fi menționată și posibilitatea instituirii selective a acestui medicament, în funcție de particularitatea fiecărui caz în parte și de riscul apreciat de declanșare a FV. După cum am văzut însă, la ora actuală prezența extrasistolelor ventriculare nu constituie un indicator cu valoare absolut predictivă în declanșarea FV, selecția făcută după acest parametru nefiind aplicabilă practic.

Administrarea tratamentului betablocant și efectele preventive antiaritmice ale acestuia la bolnavii cu IMA au fost testate în studii ample privind evoluția și prognosticul acestei categorii de pacienți sub tratament cu betablocanți.

Dată fiind contribuția indubitabilă a stimulării simpatice excesive în patogenia tahicardiilor ventriculare, efectele benefice ale betablocantelor s-au materializat în reducerea evidentă a incidenței stopului cardiac la bolnavii internați cu IMA. Unele studii menționează chiar reducerea de patru ori a incidenței FV sub acest tratament (37). Studiile MIAMI (38), ISIS-I (39) totuși nu constată astfel de reduceri ale incidenței FV după administrarea i.v. a betablocanților la bolnavii cu IMA, deși eficiența acestei metode terapeutice rezultă după o evaluare cumulativă a datelor menționate în diverse studii (39).

Deoarece FV la pacienții internați și monitorizați este bine controlabilă, administrarea de rutină, în scop profilactic antiaritmic a tratamentului betablocant nu trebuie aplicată dogmatic.

3. TULBURĂRILE DE CONDUCERE ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Tulburările de conducere se asociază tulburărilor de ritm, ambele constituind complicații frecvente ale infarctului miocardic acut. Multitudinea acestora, precum și varietatea soluțiilor optimale pentru fiecare caz în parte creează probleme deosebite.

În urma aplicării pe scară largă a terapiei trombolitice incidența tulburărilor de conducere la pacienții cu IMA a diminuat evident. Cu toate acestea, tulburările de conducere sînt o problemă terapeutică serioasă pentru medicul practician, iar criteriile de selecție privind indicația electrostimulării temporare sau permanente constituie o sursă de controverse în literatura de specialitate actuală.

Aceasta cu atît mai mult cu cît aprecierile prognostice în legătură cu diferitele forme ale tulburărilor de conducere sînt și ele diverse.

3.1. ANATOMIA SISTEMULUI DE CONDUCERE ȘI A IRIGAȚIEI ACESTUIA

După cum se știe, nodul sinusal localizat la nivelul joncțiunii venei cave superioare cu atriul drept, este conectat cu nodul atrio-ventricular (AV) prin tracturi conectoare intraatriale. Irigația nodului sinusal este asigurată de o arteră distinctă care

derivă în 53% din cazuri din porțiunea proximală a arterei coronare drepte, la 35% din cazuri din artera coronară circumflexă și din ambele la restul de subiecți.

Conexiunile specifice dintre nodul sinusal și nodul AV sînt irigate atît de artera nodului sinusal, cît și de artera nodului AV.

Nodul sinusal are conexiuni bogat reprezentate cu ramificațiile sistemului nervos simpatic și parasimpatic.

Nodul AV este situat în zona postero-mediană a atriului drept, chiar înaintea sinusului coronar. Structura nodului este alcătuită din trei zone distincte:

1) o zonă de tranziție între musculatura atrială și celulele nodale;
2) zona compactă centrală;
3) zona de tranziție între celulele nodale și celulele hisiene.

Irigarea nodului AV este asigurată de o arteră proprie, ramură din artera coronară dreaptă în 84% din cazuri, sau a arterei circumflexe stîngi în 8% din cazuri, restul de subiecți avînd irigație din ambele artere menționate.

Nodul posedă, de asemenea, o circulație auxiliară colaterală, asigurată de artera coronară descendentă anterioară. Conexiunile nodului AV cu sistemul nervos simpatic și parasimpatic sînt foarte bogat reprezentate. Nodul AV este conectat cu fascicolul His care se ramifică în ramura stîngă și ramura dreaptă. Ramura stîngă dă naștere la două diviziuni – una anterioară (superioară) și alta posterioară (inferioară).

Fasciculul lui His străpunge inelul fibros atrio-ventricular în apropierea corpului fibros central, septului membranos, avînd raporturi cu valva sigmoidă necoronară aortică.

Traiectul fasciculului His se situează pe partea stîngă a șeptului interventricular, fiind irigat sanguin prin artera nodului AV și ramurile ei, precum și prin ramuri perforante aparținînd arterei descendente anterioare stîngi.

Ramura dreaptă continuă traiectul fasciculului His după ramificarea ramurei stîngi, care are loc la nivelul septului membranos, traiect care începe la nivelul inserției septale a valvei tricuspide. Parcurge apoi septul membranos, trecînd în septul interventricular la nivel subendocardic, pînă la baza mușchiului papilar anterior al ventriculului drept.

Irigarea ramurei drepte este asigurată de ramuri ale nodului AV, precum și de perforante ale arterei descendente anterioare.

Comparativ cu ramura dreaptă, structura ramurei stîngi e mult mai robustă, cu aspect radial, chiar după ramificare. Are loc, așadar, o dihotomizare distinctă a ramurei stîngi, în fascicolele anterior și posterior, înainte menționate.

Morfologia acestora prezintă variații mari individuale. Fasciculul posterior parcurge un traiect postero-inferior în raport cu regiunea subaortică, pînă la nivelul mușchiului papilar posterior al ventriculului stîng. Ramificațiile sale se pierd apoi în rețeaua Purkinje periferică.

Fasciculul anterior al ramurei stîngi parcurge un traiect prin camera de ejecție a ventriculului stîng și ajunge la nivelul mușchiului papilar anterior al acestuia.

Irigația fasciculului anterior al ramurei stîngi este asigurată de ramuri septale perforante care derivă din interventriculara stîngă anterioară, iar fascicolul posterior este irigat de ramuri care derivă atît din coronara interventriculară descendentă anterioară, cît și posterioară.

Inervația ramurilor fasciculului His este foarte redusă.

3.2. FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR DE CONDUCERE DIN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Tulburările de conducere din IMA se datorează unor mecanisme complexe care derivă din caracterul reversibil sau ireversibil al leziunilor ischemice la nivelul sistemului de conducere, dar şi din răspunsul anormal al sistemului anatomic sub influenţa ischemiei miocardice.

La pacienţii cu infarct miocardic inferior, tulburările de conducere sînt consecinţa ischemiei, dar şi a necrozei care afectează mai mult sau mai puţin nodul sinusal şi/sau nodul AV.

Leziunile la nivelul nodului sinusal se pot însoţi de bloc de ieşire, pînă la dispariţia undelor P pe electrocardiogramă.

În prezenţa blocului de ieşire la nivel sinusal se crează blocuri propice declanşării unor aritmii atriale (fibrilaţia, flutterul atrial), acestea fiind asociate fie infarctului atrial, fie tulburărilor hemodinamice ventriculare.

Cel mai adesea însă, tulburările de conducere care însoţesc infarctul miocardic postero-inferior sînt expresia leziunilor sau alterării automatismului propriu al nodului sinusal.

Artera coronară dreaptă irigă faţa infero-posterioară a ventriculului stîng, o parte importantă din ventricului drept, precum şi nodul AV. Obstrucţia acestei artere produce ischemie nodală, fără distrucţii necrotice, motiv pentru care suferinţa nodală este deseori reversibilă.

Cu toate acestea, există şi posibilitatea implicării în procesul de necroză a zonei atriale prenodale, cu bloc AV, la pacienţii cu infarct postero-inferior, avînd o evoluţie infaustă.

Pe de altă parte, la bolnavii cu infarct acut postero-inferior şi obstrucţie asociată a descendentei anterioare apare frecvent bloc AV de grad avansat, fapt care sugerează importanţa irigaţiei suplimentare a nodului AV prin artera coronară menţionată. Prezenţa irigaţiei suplimentare explică totodată de ce disfuncţia nodului AV la pacienţii cu infarct postero-inferior obişnuit este doar funcţională şi tranzitorie.

La bolnavii cu acest tip de infarct se constată, în mod curent, o creştere evidentă a stimulării vagale prin disfuncţia ganglionilor colinergici situaţi în proximitatea nodului AV. Acest fenomen poate fi considerat echivalentul reflexului Von Bezold Jarisch, evidenţiat experimental la cîine.

Creşterea concentraţiei de K^+ la nivel nodal a fost incriminată, de asemenea, ca factor determinant al apariţiei tulburărilor de conducere din infarctul postero-inferior. Aceste afirmaţii sînt susţinute în lucrări experimentale de creşterea concentraţiei ionului K^+ în limfa drenată din canalele limfatice adiacente nodului AV (40).

În infarctele anterioare necroza miocardică e produsă inclusiv de ocluzia coronarei descendente anterioare, iar blocurile de ramură şi blocurile AV sînt consecinţa necrozei severe la nivelul septului care produce alterări ireversibile la nivelul fasciculului His şi a ramurilor sale. De obicei, în aceste cazuri nu apar leziuni distructive la nivelul nodului AV.



3.3. TULBURĂRILE DE AUTOMATISM ŞI DE CONDUCERE DIN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

3.3.1. DISFUNCŢIA NODULUI SINUSAL

Se exprimă prin bradicardie sinusală, sau chiar absența activității sinusale pe ECG. Blocul de ieşire sino-atrial poate apare sub forma pauzelor sinusale, cu o lungime corespunzătoare cu a unui multiplu de ciclu sinusal spontan. Dacă această relație nu are o măsură matematică, e vorba, pur şi simplu, de o pauză sinusală, sau de un stop sinusal atunci cînd activitatea nodului sinusal nu poate fi reperată un timp mai îndelungat.

De obicei, astfel de perioade au o lungime de pînă la 5–10 secunde, deoarece intră în joc fie focarul de scăpare joncțional, fie reapare activitatea nodului sinusal. La unul din pacienții observați de noi s-a putut constata existența unei conduceri sino-nodale pe căi preferențiale. La cazul menționat activitatea atrială a putut fi observată doar pe traseele endocavitare, în timp ce undele P au lipsit pe ECG ore în şir. De menționat absența contracției atriale în cursul tulburărilor de conducere sino-ventriculare depistate (56).

Uneori disfuncția sinusală observată la pacienții cu infarct miocardic acut poate fi expresia unei boli de nod sinusal preexistente, dar cel mai adesea, modificările menționate sînt consecința ischemiei sau stimulării vagale excesive.

Deoarece aceste ultime modificări sînt funcționale, ele răspund la administrarea de atropină 0,5–1 mg i.v.

Dacă disfuncția sinusală este severă se impune corecția prin administrare i.v. de isoproterenol, dar mai ales prin *pacing* extern temporar, în cazul existenței hipoperfuziei prin bradicardie sau asocierii extrasistoliei ventriculare semnificative.

3.3.2. BLOCUL AV DE GRADUL I

Apare cel mai frecvent prin creşterea stimulării vagale la bolnavii cu infarct miocardic postero-inferior, dar şi prin ischemia sau necroza structurilor conducătoare. Această din urmă cauză este mai frecventă la bolnavii cu infarct anterior sau antero-septal, cu leziuni la nivelul sistemului His-Purkinje.

Incidența acestei tulburări de conducere apare la 4–13 % din bolnavii cu infarct miocardic acut (41); cel mai adesea survine totuşi la bolnavii cu infarct postero-inferior. De cele mai multe ori tulburarea de conducere este benignă şi nu necesită terapie dacă nu progresează.

La pacienții cu infarct miocardic anterior prezența blocului AV de gradul I este expresia leziunilor semnificative ale sistemului His-Purkinje, avînd caracter progresiv către instalarea blocurilor AV de grad avansat, cu prognostic sever.

Spre deosebire de aceştia, la pacienți cu infarct miocardic inferior, caracterul progresiv al blocului AV nu are un prognostic atît de sumbru.

3.3.3. BLOCUL AV GRAD II TIP I (WENCKEBACH, MOBITZ I)

Este, de asemenea, expresia disfuncţiei nodului AV care apare la bolnavii cu infarct postero-inferior.

Acest tip de bloc este produs de creşterea stimulării vagale, dar poate surveni şi consecutiv ischemiei sau necrozei la nivel nodal. De obicei, debutul se produce prin bloc AV de grad I, cu caracter progresiv, transformîndu-se în bloc AV cu perioade Wenckebach. Uneori, în evoluţie apare chiar blocul AV de grad avansat.

În ambele situaţii blocul AV este însoţit de complexe QRS subţiri, iar frecvenţa ventriculară nu scade încît să altereze semnificativ debitul cardiac. Electrogramele hisiene evidenţiază alungirea conducerii la nivelul intervalului A-H, confirmînd localizarea blocului la nivel nodal sau supranodal.

De obicei, acest tip de bloc apare în primele 72 de ore după debutul unui infarct miocardic posterior şi numai rareori după şapte zile, fiind, de regulă, benign şi reversibil, fără a necesita o terapie specifică, cu excepţia monitorizării active.

Blocul AV de grad II tip I nu apare decît foarte rar la bolnavii cu IMA anterior sau antero-septal, dar prezenţa acestei tulburări de conducere la astfel de bolnavi este expresia unor leziuni severe septale cu implicarea în procesul de necroză a sistemului His-Purkinje. Pe fondul acestuia bolnavii dezvoltă brusc bloc AV de grad avansat, motiv pentru care se justifică instalarea electrodului santinelă în ventriculul drept, pentru electrostimulare externă la nevoie.

3.3.4. BLOCUL AV GRAD II TIP II

Este, de regulă, consecinţa leziunilor infranodale ale sistemului de conducere. Dacă un astfel de bloc se însoţeşte de complexe QRS subţiri, tulburarea de conducere este localizată în nodul AV, cum se întîmplă la bolnavii cu infarct postero-inferior. Electrograma hisiană va evidenţia blocarea conducerii la nivelul intervalului A-H. Dacă, în schimb, acest tip de bloc se însoţeşte de complexe QRS largi, tulburarea de conducere este situată la nivel infranodal, situaţie în mod curent observată la bolnavii cu infarct anterior sau antero-septal şi leziuni severe în sistemul de conducere His-Purkinje.

Electrogramele hisiene evidenţiază întreruperea conducerii pe seama intervalului H-V, fapt ce atestă sediul infranodal al întreruperii conducerii.

Prognosticul acestui tip de bloc la bolnavii cu infarct anterior este mult mai grav decît al celor cu infarct postero-inferior. Blocul de acest tip poate progresa brusc spre bloc total AV, însoţit de o frecvenţă ventriculară redusă (între 20–40 bătăi/min) şi hipoperfuzie severă.

Evaluarea acestui tip de bloc folosind ca reper exclusiv prezenţa complexelor QRS largi nu este suficientă, deoarece, uneori pacienţi cu tulburări de conducere intraventriculare preexistente (bloc de ramură) pot dezvolta în cursul evoluţiei infarctului miocardic bloc supra şi nu infranodal. Pe de altă parte, blocul de gradul II tip I poate fi şi acesta expresia unor tulburări de conducere infra şi nu supranodale.

Astfel de asocieri discordante subliniază necesitatea evaluării cu acuratețe a sediului tulburării de conducere și implicit a prognosticului prin înregistrarea electrogramei hisiene la cazuri selecționate. Atît blocul de grad II tip I cît și tip II apar în cursul perioadei inițiale, cînd, de obicei, bolnavul a fost deja internat în unitățile coronariene. Doar rareori bolnavii se prezintă inițial cu această complicație a necrozei miocardice.

Evoluția spre bloc total AV se observă la 1/3 din pacienți, dar numai dacă au prezentat în prealabil bloc AV grad II tip II.

În general, tulburarea de conducere persistă rareori mai mult de 72 ore (42).

Majoritatea pacienților cu bloc AV grad II tip II prezintă totuși infarct miocardic postero-inferior și aceștia, după cum se știe, au un prognostic imediat foarte bun.

Incidența blocului de acest tip, la pacienții respectivi, a fost estimată în studii mai vechi (43) pînă la 20% pentru pacienții internați, dar administrarea de rutină a tratamentului trombolitic a redus mult această incidență.

Dacă bolnavii care prezintă această complicație dezvoltă o frecvență ventriculară de 40–50 bătăi/minut în absența hipotensiunii, insuficienței cardiace sau extrasistolelor ventriculare, ei nu necesită o terapie specifică.

Altfel, se impune automat tratamentul cu atropină sau isoproterenol i.v., sau instituirea electrostimulării temporare externe.

Pacienții cu infarcte anterioare sau antero-septale și astfel de tipuri de bloc evoluează, de obicei, în mod brusc spre tulburări de conducere de grad avansat, cu ritmuri de scăpare reduse. Inserția (plasarea) unui electrod santinelă se impune în aceste cazuri.

S-a subliniat și utilitatea electrostimulării externe transcutanate în așteptarea unei eventuale progresiuni a blocului, caz în care se instalează obligatoriu stimularea endocavitară.

La unii pacienți apariția extrasitolelor atriale blocate poate simula blocul AV de grad II; diagnosticul diferențial necesită observație atentă și cunoștințe solide în domeniu.

3.3.5. BLOCUL AV DE GRADUL III (COMPLET)

Poate să complice, de asemenea, evoluția bolnavilor cu IMA. Incidența acestei complicații a fost estimată la 3–7%, în absența tratamentului trombolitic prompt (44). La pacienții cu infarct miocardic inferior, acest tip de bloc este consecința progresiunii blocurilor de grad I și II (tabelul 2) și în acest caz complexele QRS sînt subțiri, deoarece întreruperea conducerii are loc deasupra nodului AV, iar electrograma hisiană evidențiază complexe asociate A–H, fără legătură cu complexele V, fapt care confirmă sediul nodal sau supranodal al blocului.

Și în acest caz factorii incriminați sînt vagotonia excesivă și, mult mai rar, ischemia sau infarctul la nivelul nodului AV (tabelul 2).

De obicei, acest tip de bloc este tranzitor, restabilirea conducerii AV avînd loc în 3–7 zile și doar rareori după un interval mai lung.

La 2/3 din pacienții cu bloc AV grad III infarctul miocardic este localizat postero-inferior. Dacă la astfel de pacienți ritmul ventricular are o frecvență de scăpare de 50–60 b/min, starea hemodinamică este bună și nu necesită o terapie specifică.

Tabelul 2

Caracterele blocului total AV în infarctul miocardic postero-inferior și anterior sau antero-septal

	Anterior / Antero-septal	Postero-inferior
Fiziopatologie	Infarct extins septal cu distrucție largă a sistemului His-Purkinje; localizarea blocului – de obicei infranodală	Infarct mai puțin extins al septului cu edem sau distrucție minoră a nodului AV; localizarea blocului – nodală sau supranodală
Prognostic	Mortalitate crescută	Mortalitate mult mai scăzută
Timpul apariției	Debut subit după bloc AV grad II tip II	Instalare treptată, trecînd prin bloc AV gr. I și apoi II
Complexele QRS	Largi	Subțiri
Ritmul ventricular de scăpare	20–40 bătăi / minut	40–60 bătăi / minut
Afectarea hemodinamică	Prezentă	De cele mai multe ori absentă
Tratament	Electrostimulare	Fără medicație, sau atropină. Doar ocazional pacing temporar

În prezența deteriorării hemodinamicii și a ectopiilor ventriculare dependente de bradicardie se administrează atropină sau isoproterenol i.v. sau se instituie stimulare externă.

Atropina se administrează în doza i.v. de 0,5 mg, fără a depăși o doză totală de 2 mg, isoproterenolul poate fi administrat în perfuzie, 1 microgram / min, sau mai mult, așa încît să se obțină o frecvență cardiacă în jur de 60 b/min, dar fără ca aceasta să producă extrasistole ventriculare.

La bolnavii cu infarct inferior și bloc AV de grad III, prezența unei frecvențe cardiace spontane de 50 b/min este optimală.

Aplicarea unei terapii cu scopul realizării unor frecvențe cardiace mai mari se însoțește, de obicei, de efecte negative prin împovărare suplimentară ventriculară.

Dacă acest tip de bloc apare în primele șase ore de la debutul infarctului miocardic postero-inferior, poate fi incriminată cu certitudine stimularea excesivă vagală, în timp ce apariția tardivă a blocului total la acești pacienți semnifică, de obicei, alterări nodale prin ischemie sau necroză.

La bolnavii cu infarct miocardic acut anterior sau antero-septal, apariția blocului total AV constituie o complicație cu prognostic foarte sumbru, deoarece tulburarea de conducere este expresia unei necroze întinse, care înglobează sistemul de conducere His-Purkinje. Localizarea blocului la acești blonavi este infranodală.

Se instalează, de obicei, în mod brutal și se însoțește de un ritm ventricular de scăpare redus, cu deteriorare severă a hemodinamicii (tabelul 2). Instalarea electrostimulării externe constituie o regulă generală în astfel de cazuri, dar prognosticul rămîne sever în ciuda asigurării unei frecvențe ventriculare optime, prin consecințele întinderii zonei necrozate.

3.4. BLOCURILE BIFASCICULARE ŞI BLOCURILE DE RAMURĂ

Pot fi prezente la pacienţii cu infarct miocardic acut şi constituie modificări care subliniază caracterul complex al acestei patologii.

3.4.1. HEMIBLOCUL STÎNG ANTERIOR

Este tulburarea de conducere intraventriculară care apare la 5% din pacienţii cu infarct miocardic acut.

Este definit ca o modificare a axului QRS între (–30°)–(–90°), în absenţa unui infarct postero-inferior. În absenţa altei tulburări de conducere, blocul unifascicular prezintă un risc mic de progresie spre bloc AV de grad avansat.

Fasciculul stîng anterior este fasciculul cel mai gracil, fapt ce explică fragilitatea mai mare la ischemie şi frecvenţa mai mare a acestui tip de bloc la bolnavii cu infarct miocardic acut. Hemiblocul stîng anterior este consecinţa aproape exclusivă a infarctului anterior sau antero-septal prin obstrucţia coronarei descendente stîngi anterioare.

După Sugiura şi colab. (45), incidenţa este de 11% în IMA şi numai 16% din totalitatea pacienţilor cu această tulburare de conducere prezintă evoluţie spre bloc AV de grad avansat. Deşi în cadrul grupului de pacienţi prezentînd progresiunea blocului fascicular mortalitatea a fost de 36%, autorul subliniază că nici unul dintre decese nu a fost consecinţa blocului ca atare.

Pacienţii cu bloc fascicular de tipul menţionat prezintă, de obicei, presiunea în capilarul pulmonar crescută, frecvenţa cardiacă şi concentraţia K seric crescută. Aceşti factori sînt incriminaţi, pe lîngă cei intrinseci ai mărimii necrozei, în geneza hemiblocului stîng anterior. Datele prezentate sugerează faptul că apariţia hemiblocului stîng anterior constituie un factor de risc crescut de mortalitate sau alte complicaţii doar la pacienţii cu infarct miocardic acut, anterior, deşi pacingul profilactic nu se impune la acest grup de pacienţi.

3.4.2. HEMIBLOCUL STÎNG POSTERIOR

Exprimat de modificarea axului QRS de peste +120°, în absenţa infarctului miocardic lateral, constituie o complicaţie rară la bolnavii cu infarct miocardic acut. Incidenţa acestui tip de bloc fascicular e numai de 0,4% la o serie mare de pacienţi cu IMA, dar prezenţa exclusivă a acestei tulburări de conducere, fără alte modificări electrice asociate este mai mică – 0,1% (13).

Pacienţii care au dezvoltat acest bloc fascicular cu ocazia instalării IMA, au prezentat complicaţii şi mortalitate mai mare comparativ cu grupele de control.

Hemiblocul stîng posterior nu se însoţeşte de evoluţia spre bloc total AV şi în consecinţă nu pune problema electrostimulării profilactice, deşi în urmărirea acestor cazuri se impune o atenţie mai mare, dată fiind evoluţia în general mai gravă a bolii.

3.5. BLOCUL COMPLET DE RAMURĂ STÎNGĂ SAU DREAPTĂ

Constituie complicații frecvent întîlnite la pacienții cu IMA, procentele variind între 10–15% din cazuri (41).

3.5.1. BLOCUL DE RAMURĂ DREAPTĂ

Apare la 2/3, iar cel de **ramură stîngă** la 1/3 din bolnavii cu IMA. Unii din bolnavii cu bloc de ramură stîngă (BRS) prezintă simultan hemiblocuri.

Blocul de ramură dreaptă (BRD) fără alte tulburări de conducere asociate apare numai la 10% din cazuri, după IMA (46). Prezența acestei tulburări de conducere poate fi observată la 2/3 dintre pacienți, încă la internare și practic este dificil de apreciat dacă blocul s-a instalat recent sau a existat în prealabil în absența unor electrograme seriate la îndemînă.

Frecvența mai mare a BRD comparativ cu BRS sugerează vulnerabilitatea mai mare a ramurei drepte, datorită gracilității structurale a acesteia.

Ca atare, alterarea acestei ramuri poate fi produsă chiar în cursul unor infarcte mai mici. Prezența acestor tulburări de conducere e mai frecventă la pacienții în vîrstă, cu precădere la femei. Ele se corelează cu infarcte mai mari, cu complicații mai frecvente, și mortalitate mai mare – comparativ cu pacienții care nu prezintă blocuri de ramură.

Riscul produs de blocul de ramură nu depinde de caracterul tranzitor al acestuia (47), dar progresiunea spre bloc AV de grad avansat e mult mai mare dacă blocul de ramură a apărut după debutul IMA (46).

Bolnavii cu blocuri de ramură prezintă ocluzia coronarei descendente anterioare însoțită de necroza septală extinsă. Uneori, blocul de ramură dreaptă apare la pacienții cu IMA inferior. În aceste cazuri este vorba de leziuni ale ramurei respective datorită ischemiei prin ocluzia coronarei drepte, care uneori irigă porțiunea proximală a ramurei drepte. În acest din urmă caz infarctul este, de obicei, mare, se asociază cu tulburări hemodinamice, iar mortalitatea este ridicată.

3.5.2. BLOCURILE DE RAMURĂ BILATERALE

BRS prezentat mai sus include tulburarea de conducere simultană pe cele două fascicule, dar blocurile bifasciculare includ asocierile blocului de ramură dreaptă cu hemiblocul stîng anterior sau posterior. Prezența blocului bifascicular se asociază indubitabil cu un mare risc de evoluție spre bloc total AV în perioada de după debutul infarctului (46).

Și în acest caz, tulburarea de conducere este consecința unor necroze mari care includ septul prin ocluzia coronarei stîngi.

4. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE CONDUCERE DIN IMA

Tulburările de conducere la pacienții cu IMA prezintă un risc major de scădere bruscă, uneori neașteptată a frecvenței cardiace, pînă la asistolă, modificări observate imediat după introducerea monitorizării curente ECG în unitățile coronariene.

Din acest motiv s-a impus utilizarea electrostimulării externe în scop profilactic sau terapeutic, cu speranța reducerii mortalității intraspitalicești a acestor bolnavi. Din păcate, așteptările nu au fost pe deplin satisfăcute, deoarece tulburările conducerii sînt asociate frecvent cu necroze mari, cu importante implicații asupra funcției de pompă, iar mortalitatea din această cauză nu este corelată numai cu alterările electrofiziologice menționate.

4.1. ELECTROSTIMULAREA TRANZITORIE

Ca de altfel și cea permanentă la bolanvii cu IMA, prezintă încă indicații controversate. Hindman și colab., după ce exclud dintr-o cazuistică de 494 pacienți cu IMA și blocuri de ramură (46) un număr de 62 pacienți cu șoc cardiogen, care oricum ar fi avut un prognostic infaust, menționează o mortalitate de 28% intraspitalicească la această categorie de bolnavi, fapt explicat prin corelația dintre coexistența blocului de ramură cu insuficiența ventriculară la majoritatea bolnavilor evaluați. La bolnavii cu bloc AV de grad avansat mortalitatea a fost de 22%.

Riscul evoluției spre bloc AV de grad avansat este constituit de următoarele criterii: 1) blocul AV de grad I, 2) blocurile de ramură de dată recentă sau incertă și, de asemenea, 3) prezența blocului de ramură bilateral, fie sub forma blocului bifascicular, fie a blocurilor de ramură alternante.

În prezența a două din aceste criterii, riscul apariției blocului AV de grad avansat este mare, impunînd instalarea profilactică a stimulării externe (fig. 4).

Am utilizat electrostimularea profilactică la un număr de 32 de pacienți care au prezentat, în special, BRD de dată incertă, dar cu interval PR alungit, la care electrograma hisiană a prezentat un H–V mai mare de 55 msec. Din lotul menționat, 7(21,8%) pacienți au decedat prin tulburări hemodinamice severe, dar numai 3 (9,3%) au dezvoltat bloc total AV, necesitînd control prin pacing activ ventricular.

La ceilalți 25 (78,2%) pacienți fără alterări hemodinamice severe, blocul AV de grad avansat a apărut la un număr de 12 (37,5%) pacienți.

Numai 3 (9,3%) dintre acești bolnavi au decedat, unul prin ruptură de cord și doi prin tulburări hemodinamice apărute în perioada tardivă de evoluție a IMA. Aceste date sugerează importanța tulburărilor hemodinamice în evoluția pacienților cu tulburări de conducere asociate, dar este dificil de evaluat în ce măsură controlul prin electrostimulare al unor tulburări de conducere care scad la limită frecvența cardiacă previn sau nu o deteriorare ulterioară hemodinamică dependentă de scăderea ritmului cardiac.

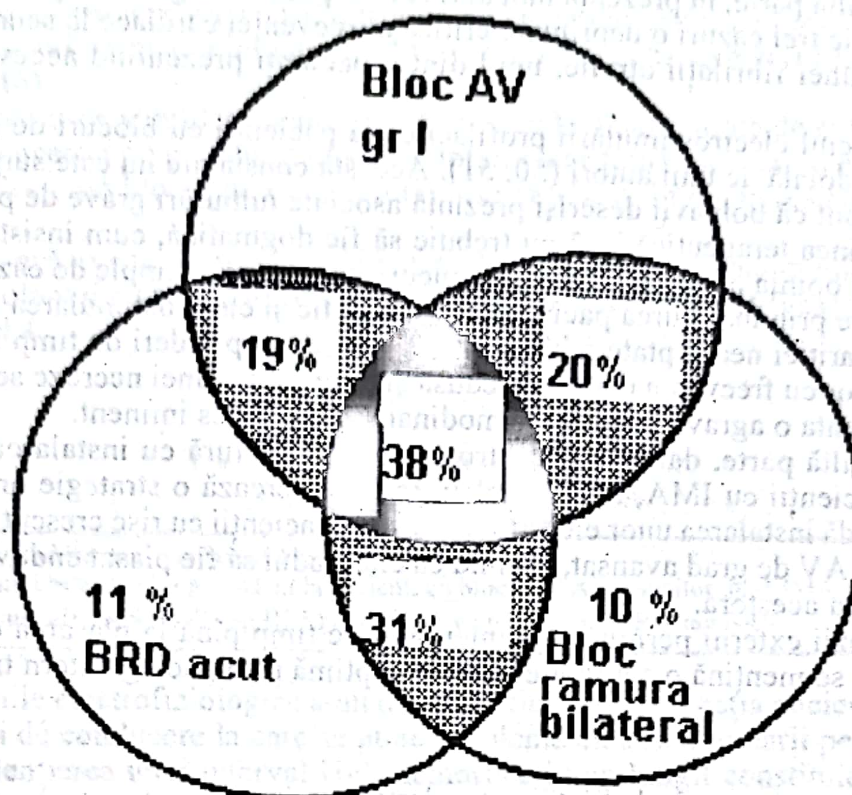


Fig. 4. Cercurile reprezintă populațiile cu unul din cei trei factori de risc, ariile de întîlnire a doi factori sînt hașurate, iar cele umplute includ trei factori. Riscul de bloc total este exprimat prin cifrele procentuale aferente fiecărei arii.

În studiul MILIS apare evidentă tendința dezvoltării blocului total AV, corelată cu deprimarea funcției ventriculare (48).

În studiul menționat riscul evoluției spre bloc total poate ajunge pînă la 36%, după prezența următoarelor tulburări de conducere preexistente:

1 – bloc AV grad I;
2 – bloc AV grad II tip 1;
3 – bloc AV grad II tip 2;
4 – hemibloc stîng anterior și posterior;
5 – bloc de ramură stîngă și bloc de ramură dreaptă.

Riscul e apreciat la 25% în prezența a doi factori și de 36% în prezența a trei factori și aceasta se pare că nu depinde de localizarea necrozei miocardice.

Observațiile care rezultă din studiile menționate sînt mai puțin tranșante în ce privește diferențierea prognosticului bolnavilor cu tulburări de conducere în prezența necrozei anterioare și/sau posterioare și acest fapt, în practica clinică, face dificilă opțiunea instituirii electrostimulării cardiace la bolnavii cu infarct miocardic postero-inferior. În legătură cu acești din urmă bolnavi am observat și noi pacienți cu infarcte inferioare și bloc total AV, avînd frecvența joncțională aparent stabilă, care au prezentat scăderi dramatice ale frecvenței ventriculare, nepredictibile prin insuficiența automatismului joncțional, variabilă uneori, cu factorii determinanți greu de stabilit.

Pe de altă parte, în prezența blocului AV de grad I sau grad II tip 1 am constatat la un număr de trei cazuri o deprimare critică a frecvenței cardiace la scurt timp după declanșarea unei fibrilații atriale, unul dintre pacienți prezentînd accese sincopale majore (40).

Beneficiul electrostimulării profilactice la pacienții cu blocuri de ramură este însă pus la îndoială de unii autori (50, 51). Această constatare nu este surprinzătoare, dacă ținem cont că bolnavii descriși prezintă asociate tulburări grave de pompă.

Atitudinea terapeutică însă nu trebuie să fie dogmatică, cum insistă alți autori și aceasta e și opinia noastră. În practică uneori, se citează exemple de cazuri, e drept, izolate, la care prin instituirea pacing-ului profilactic și electrostimularea eficientă, în momentul apariției neașteptate a blocului total, se evită pierderi de timp în care evoluția bolnavilor cu frecvența cardiacă redusă și în prezența unei necroze semnificative ar putea prezenta o agravare rapidă hemodinamică cu deces iminent.

Pe de altă parte, date fiind controversele în legătură cu instalarea electrostimulării la pacienții cu IMA, Zoll și colab. (52), sugerează o strategie originală prin care recomandă instalarea unor electrozi externi la pacienții cu risc crescut de tulburări de conducere AV de grad avansat, urmînd ca electrodul să fie plasat endovenos numai după instalarea acestora.

Electrozii externi permit ca în intervalul de timp pînă la plasarea electrodului endovenos să se mențină o activitate cardiacă optimă prin pacing extern transcutanat.

Tabelul 3

Indicații pentru electrostimularea cardiacă intravenoasă

Bloc atrio-ventricular simptomatic
– Bloc total AV cu răspuns ventricular lent și complexe QRS largi (de obicei IMA anterior). – Bloc total AV cu răspuns ventricular lent și complexe QRS subțiri (de obicei IMA postero-inferior). – IMA de ventricul drept poate necesita stimulare AV – Bradicardie sinusală sau oprire sinusală insensibile la atropină
Electrostimulare profilactică
– Bloc AV grad II cu IMA anterior – Bloc de ramură alternativ – Bloc de ramură dreaptă cu hemibloc sting anterior sau posterior – Bloc de ramură stîngă cu bloc AV de grad I – Bloc de ramură dreaptă acut instalat

În tabelul 3 sînt enumerate indicațiile electrostimulării externe endovenoase.

Electrostimularea endocavitară la acești pacienți este eficientă prin simpla plasare a electrodului la nivelul ventriculului drept și numai în cazuri cu totul speciale se recomandă electrostimulare bicamerală secvențială (53, 54).

Desigur, la terapia prin electrostimulare cardiacă se va asocia, după caz, orice alt mijloc terapeutic impus de starea hemodinamică a pacientului.

Electrostimularea cardiacă permanentă a fost recomandată la pacienți cu blocuri de ramură odată ce au dezvoltat bloc AV de grad avansat pe fondul infarctului miocardic.

Aceasta deoarece pacienții, odată ce au prezentat astfel de blocuri, chiar tranzitoriu, în cursul perioadei inițiale a IMA, vor dezvolta aproape cert bloc total AV și mai tîrziu (46).

Implantul de stimulator cardiac se recomandă chiar înainte de externarea pacienților dacă aceștia au prezentat bloc AV total, chiar tranzitor, dar cu compexe QRS largi, mai ales cînd blocul de ramură a rămas persistent, în ciuda restabilirii ritmului sinusal.

Deși încă există controverse în legătură cu indicațiile implantului de stimulator cardiac la bolnavii cu tulburări de conducere în IMA, acestea pot fi expuse rezumativ ca în tabelul 4.

Tabelul 4

Posibile indicații pentru electrostimulare permanentă la pacienții cu IMA

1. Bloc AV de grad avansat persistent după IMA
2. Bloc de ramură bifascicular persistent la pacienți cu bloc total AV tranzitor după IMA
3. Bloc de ramură alternativ (BRD și BRS) după IMA cu persistența BRD sau BRS.

Studiile electrofiziologice s-au dovedit eficiente în selecția pacienților cu astfel de tulburări de conducere la care se pune problema electrostimulării permanente.

Evidențierea unui interval H–V semnificativ prelungit constituie un argument important în decizia implantului de stimulator cardiac, modificarea constituind markerul leziunilor extinse la nivelul sistemului His-Purkinje.

În practică însă, cel mai adesea, modificările respective nu sînt prea pronunțate, iar pentru luarea deciziei de electrostimulare permanentă se vor lua în balanță modificările clinice, de fond, ale pacientului.

Este necesar să menționăm că tulburările de conducere la pacienții cu infarct miocardic se asociază frecvent cu disfuncție ventriculară semnificativă, care poate precipita diverse aritmii cardiace. După cum se știe, majoritatea antiaritmicelor utilizate în prezent pot avea efecte depresoare asupra conducerii și/sau contractilității ventriculare.

Aceste elemente determină necesitatea unei urmăriri clinice și ECG continue, pentru stabilirea raportului risc/beneficiu în administrarea medicațiilor citate. Unele date suplimentare pot fi, de asemenea, obținute prin studiul electrofiziologic complex al cazurilor care, în același timp, pot sugera necesitatea asocierii metodelor terapeutice aparative în cazuri selecționate.

BIBLIOGRAFIE

1. STEENBERGEN C., MURPHY E., LEVY L., LONDON R.E.: *Elevation in cytostolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart.* Circ. Res., 1987; 60: 700.
2. WEIDMANN S.: *The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carryng system.* J. Physiol., 1955; 127:123.

3. DE MELLO, W.C.: *Modulation of junctional permeability.* Fed. Proc., 1984; 43:2692.
4. KLEBER A.G., JANSE M.J., WILMS-SCHOPMAN F.J.G.: *Changes in conduction velocity during acute ischemia in ventricular myocardium of the isolated porcine heart.* Circulation, 1986; 73:189.
5. CARMELIET E.: *Cardiac transmembrane potentials and metabolism.* Circ. res., 1978; 42:577.
6. WEIDMANN S.: *Shortening of the action potential due to brief injection of KCL following the onest of actyvity.* J. Physiol., 1956; 132:156.
7. NOMA A.: *ATP-regulated K channels in cardiac muscle.* Nature, 1983; 305:147.
8. KODAMA I., WILDE A.A.M., JANSE M.J.: *Combined effect of hypoxia, hyperkalemia and acidosis on membrane action potential and excitability of guinea-ventricular muscle.* J. Mol. Cell. Cardiol., 1984; 16:247.
9. GETTEZ L.S., RENTER H.: *Slow recovery from inactivation of inward currents in mammalian myocardial fibers.* J. Physiol, 1955; 127:213.
10. CORONEL R., FICLET J.W.T., WILMS-SCHOPMAN F.J.G.: *Distribution of extracelular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart.* Circulation, 1988; 77:1125.
11. POGWIZD S.M., CORR P.B.: *Reentrant and nenreentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: Results using three dimensional mapping.* Circulation 1987; 61:352.
12. HOLLAND R., BROKS H.: *The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart.* J.Clin. Invest., 1976; 57:541.
13. WOELFEL A., GOTTES L.S.: *Tachyarrhythmias during acute myocardial infarction.* In Acute Myocardial Infarction, Gersh, B.J., Rahimtoola, S.H. Ed. Elsevier, 1991, p. 239.
14. ANTONI H., TOPPLER J., KRAUSE H.: *Polarization effects of sinusoidal 50-cycle alternating curreny on membrane potential og mammalian cardiac fibers.* Pflugers Arch Ges Physiol., 1970; 314:274.
15. GAVRILESCU S., LUCA C.: *Right ventricular monophasic action potentials in patients with long QT syndrome.* Br; Heart J. 1987; 9:1014.
16. KAUMAN R., THEOPHILE U.: *Automatic-fordernde Dehmungseffekte an Purkinje-Faden. Papilarmuskeln und Vorhoftrabekeln von Rhesus-Affen.* Pflugers Arch Ges Physiol; 1967; 297:174.
17. HARRIS A.S.: *Delayed development of ventricular rhythms ectopic following experimental coronary occlusion.* Circulation, 1950; 1:1318.
18. KAPLINSKY E., OGAWA S., BLAKE W., DREIFUS L.S.: *Two periods of early ventricular arrhythmias in the canine acute myocardial infarction model.* Circulation, 1979; 60;397.
19. HILL J.L., GETTS L.S.: *Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial K activity in swine.* Circulation, 1980; 61:768.
20. FRIEDMAN P.L., FENOGLIO J.J., WITT AL.: *Tiwe course for reversal of electrophysiological and ultrastructural abnormalities in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs.* Circ. Res., 1975; 36:127.
21. SPEAR J.H., HOROWITZ L.N., HODESS A.B.: *Cellular electrophysiology of human myocardial infarction.* Circulation, 1979; 59:247.
22. BARBER M.J., MÜLLER T.M., HENRY D.P.: *Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium.* Circulation, 1983; 67:787.
23. HOD H., LEW A.S., KELTAI M.: *Early atrial fibrilation during evelving myocardial infarction: A consequense of impaired left atrial perfusion.* Circulation, 1987:75.
24. DE SAUCTIS R.W., BLOCK P., HUTTER A.M.: *Symposium: Myocardial infarction 1972: Tachyarrithmias in myocardial infarction.* Circulation, 1972; 155:681.
25. LIE K.I., WELLENS H.J.J., DOWNAR E., DURRER D.: *Observations on patients with primary ventricular fibrillation coplicating acute myocardial infarction.* Circulation, 1975; 52:755.

26. LAWRIE D.M., HIGGINS M.R., GODMAN M.J.: *Ventricular fibrilation complicating acute myocardial infarction.* Lancet, 1968; 2:523.
27. GOLDBERG S., GREENSPAN A.J., URBAN P.L.: *Reperfusion arrhythmias: A maxker of restoration of anterograde flow during intracoronary thrombosis for acute myocardial infarction.* Am Heart J. 1983; 105:26.
28. WILLAMS M.L., WOELFEL A., CASCIO W.: *Intravenosis amiodarone during prolonged resuscitation from cardiac arrest.* Am. Intern Med. 1988; 110:839.
29. HAINES D.E., LERMAN B.B., KRON I.L., DIMARCO J.P.: *Surgical ablation of ventricular tachycardia with sequential mapquided subendocardial resection: Electrophysiologic assessment and bug-term follow-up.* Circulation, 1988; 77:131.
30. NICOD P., GILPIN E., DITTRICH H.: *Late clinical outcome in patients with early ventricular fibrillation after myocardial infarction.* J. Am. Coll Cardiol, 1988; 11:464.
31. TOFLER G.H., STONE P.H., MÜLLER J.E., AND THE MILIS STUDY GROUP: *Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia of ventricular fibrilation associated with acute myocardial infarction* (MILIS) study Am. J. Cardiol. 1987; 60/755.
32. COBB L.A., BAUM R.S., ALVAREZ H. 111, SCHAFFER W.A.: *Resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrilation: 4 years follow-up.* Circulation, 1975; 51–52 (Suppl. 111): 223.
33. DUNN H.M., MC COMB J.M., KINNEY C.D.: *Prophylactic lidocaine in the early phase of suspected myocardial infarction.* Am. Heart J. 1985; 110:353.
34. HARRISON D.C.: *Should lidocaine be administered routinely to all patients after myocardial infarction?* Circulation, 1978; 58:581.
35. LIE K.I., WELLENS H.J., VAN CAPELLE F.J., DURRER D.: *Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrilation: A doubleblind, randomized study of 212 consecutive patients.* N. Engl. J. Med. 1974; 25:1324.
36. YUSUF S., WITTES J., FRIEDMAN L.: *Overview of results of randomized clinical trials in heart disease I. Treatment following myocardial infarction.* JAMA, 1988; 260:2088.
37. YUSUF S., RAMSDALE D., ROSSI P.: *Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenosis beta blockade in suspected acute myocardial infarction.* J. Am. COLL. Cardiol., 1983; 1:676.
38. THE MIAMI TRIAL RESEARCH GROUP: *Metoprolol in acute myocardial infarction.* (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial Eur Heart J. 1985; 6:199.
39. ISIS – I (FIRST INTERNATIONAL STUDY OF INFARGT SURVIVAL) ELABORATIVE GROUP: *Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected myocardial infarction.* ISIS–1. Lancet, 1986; 2:57.
40. COHEN H.C., GOZO E.G.JR, PICK A.: *The nature and type of arrhythmias in acute experimental hyperkalemia in the intact dog.* Am. Heart J., 1971; 82:777.
41. JULIAN D.G., VALENTINE P.A., MILLER G.G.: *Disturbances of rate, rhythm and conduction in acute myocardial infarction.* A prospective study of 100 consecutive unselected patients with the aid of electrocardiographic monitoring. Am. J. Med. 1964; 37:915.
42. PENTECOST B.L., MAYNE N.M.C.: *Results of a general hospital coronary care service.* Br. med. J. 1968; 1:830.
43. ROTMAN M., WAGNER G.S., WALLACE A.G.: *Bradyarrhythmias in acute myocardial infarction.* Circulation, 1972; 45:703.
44. BROWN R.W., HUNT D., SLOMAN J.G.: *The natural history of atrioventricular conduction defects in acute myocardial infarction.* Am. Heart J., 1969; 78:460
45. SUGIURA T., IWASAKA T., TAKAYAMA Y.: *The factors associated with fascicular block in acute anteroseptal infarction.* Arch. Intern Med. 1988; 148:529.
46. HINDMAN M.C., WAGNER G.S., JARO M.: *The clinical significance of brundlebranch block complicating acute myocardial infarction: 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one year follow-up.* Circulation, 1978; 4:678.

47. DUBOIS C., PIRARD L.A., SMEETS J.P.: *Short and long term prognostic importance of complete brundle branch block complicating acute myocardial infarction.* Clin Cardiol., 1988; 11:292.
48. LAMAS G.A., MÜLLER J.E., TURI Z.G.: *A simplified metod to predict occurence of complete heart block during acute myocardial infarction.* Am j. Cardiology, 1986; 57: 1213.
49. LUCA C.: *Second degree type I A V block in a patient with acute postero-inferior myocardial infarction and syncopal attache.* Revue Roumaine de Medicine (Internal Medicine) 1986; 3:179.
50. GODMAN M.J., LASSERS B.W., JULIAN D.G.: *Complete brundle branch block complicating acute myocardial infarction.* N. Engl. J. Med. 1970; 282:237.
51. HANER R.H.W., LIE K.I., LIEN K.L., DURRER D.: *Long term prognosis in patients with brundle brach block complicating acute anteroseptal infarction.* Am j. Cardiol. 1982; 49:1581.
52. ZOLL P.M., ZOLL R.H., FALK R.H.: *External noninvasive temporary cardiac pacing. Clinical trials.* Circulation, 1985; 71:937.
53. CHAMBERLAIN D., LEINBACH R.: *Electrical pacing in heart block complicating acute myocardial infarction.* Br. Heart J. 1970; 32:2.
54. LOVE J.C., HAFFAJEE C.I., GORE J.M.: *Reversibility of hypotension or shock by atrial or A V sequential pacing in patient with right ventricular infarction.* Am J. Heart 1984; 108:5.
55. LUCA C.: *Sinoventricular conduction during acute myocardial ischemia.* Acta Cardiologica 1979; 6: 431.
56. LUCA C., PETRESCU L.P.: *Atrial flutter with inapparent flutter weaves on the surface electrocardiogram.* Acta Cardiologica 1985; 40:477,

EVALUAREA FUNCȚIEI VENTRICULULUI STÎNG PRIN ECO-DOPPLER

Prof. Dr. ȘTEFAN I. DRĂGULESCU
Clinica de cardiologie
Universitatea de Medicină și Farmacie
Timișoara.

FUNCȚIA SISTOLICĂ

CALCULAREA VOLUMULUI BĂTAIE (SV), A FRACȚIEI DE EJECȚIE (FE) ȘI A DEBITULUI CARDIAC (DC)

Evaluarea globală a funcției ventriculului stîng se poate realiza în eco modul M și eco 2D prin calculul SV, a FE și a DC.

Doppler-ul cardiac servește și el la estimarea globală a funcției sistolice a ventriculului stîng (VS).

Metoda Doppler de calcul a SV utilizează formula:

$$SV = TVI \times A$$

unde

TVI este integrala timp-viteză a fluxului sistolic prin orificiul aortic, iar A este aria orificiului aortic. TVI se obține prin integrarea curbei vitezei fluxului sau prin formula:

$$TVI = Vm \times ET$$

unde

Vm este viteza medie calculată de computer din curba vitezei sistolice (prin valva aortică sau la nivelul conului de ejecție al aortei) obținută în Doppler continuu, iar ET este timpul de ejecție.

Un exemplu de calcul al TVI este indicat în fig. 1.

Determinarea ariei valvulare aortice se face prin ecocardiogramă, în modul 2D, în ax lung parasternal, în mezosistolă, măsurînd diametrul dintre punctul în care baza cuspei drepte (anterioare) se unește cu septul interventricular, și punctul în care baza

cuspei necoronare (posterioare) se unește cu baza valvei mitrale anterioare (fig. 2). Diametrul emergenței aortice se măsoară în eco modul M sau 2D, chiar deasupra valvelor aortice (fig. 3).

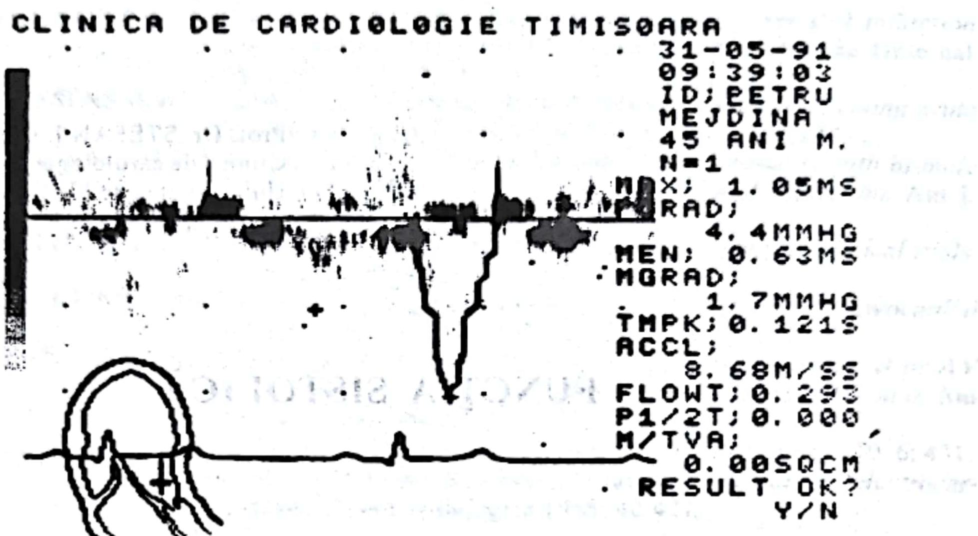


Fig. 1. Înregistrare CW Doppler a fluxului sistolic prin camera de ejecție a VS, valva aortică și emergența aortei. V_{max} =1,05 m/s (valoare normală). Computerul calculează V_{medie} =0,63 m/s. Timpul de ejecție ET=0,293 s ⇒ TVIa =Vmedie × ET=0,184.

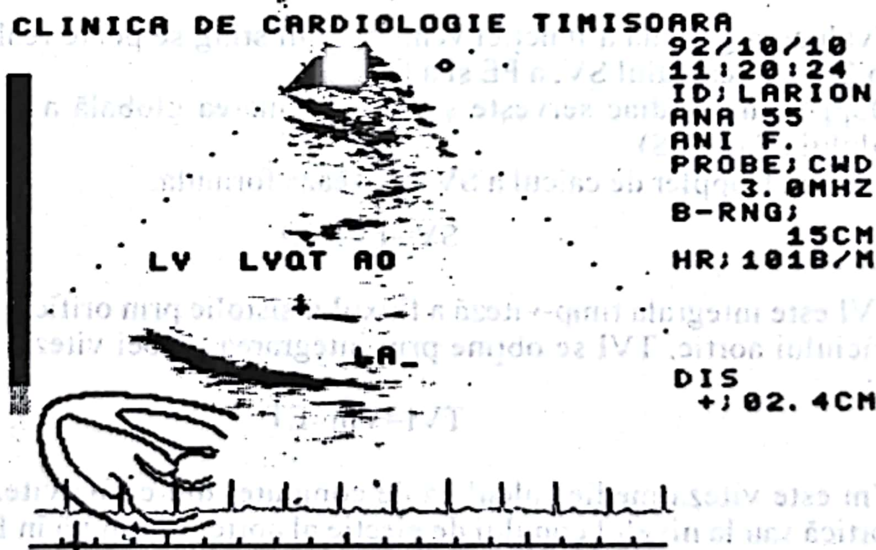


Fig. 2. Imagine eco 2D (ax lung parasternal) a emergenței aortei, valvelor aortice, septului interventricular și valvelor mitrale. Diametrul camerei de ejecție a VS (LVOT) este:

$$A=\pi r^2=3,14 \times \left(\frac{d}{2}\right)^2=4,52\ cm^2.$$

Formula de calcul a ariei este:

$$A=\pi r^2=3{,}14\times(d/2)^2=cm^2.$$

Deci:

$$SV=TVI\ (cm)\times A(cm^2)=cm^3\ (ml)$$

pentru a transforma SV în litri trebuie să-l împărțim cu 1000.

$$DC=SV\times FC=l/min$$

unde

FC este frecvența cardiacă (bătăi/minut).

Obținînd volumul telediastolic (VTD) al ventriculului stîng prin eco modul M sau 2D, și SV prin Doppler, putem calcula fracția de ejecție:

$$FE=\frac{SV}{VTD}\times 100=\text{fracția de ejecție }\%$$

În afara metodei descrisă anterior, FE mai poate fi calculată prin alte două metode:

a) Calcularea volumelor ventriculului stîng în eco modul M, cu ajutorul formulei Teicholz.

Această metodă corectează modificările de geometrie sistolo-diastolice:

$$V=\frac{7.0}{2.4+LVID}LVID^3$$

unde

V este volumul VS și LVID este dimensiunea internă a VS.

Se substituie în formulă dimensiunile pentru sistolă și diastolă și se calculează VTD (volum telediastolic) și VTS (volum telesistolic) astfel:

$$SV=VTD-VTS$$

$$DC=SV\times FC$$

$$FE\ \%=\frac{VTD-VTS}{VTD}\times 100$$

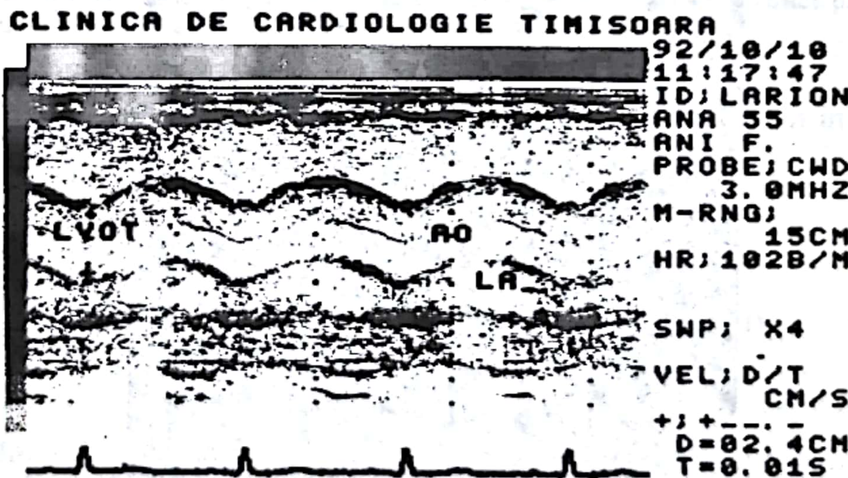


Fig. 3. Imagine eco M. Incidența de la baza inimii (aortă, atriu stîng) (LVOT=2.4 cm).

b) Calcularea volumelor VS se mai poate face în eco 2D, cu ajutorul formulei modificate Simpson:

$$\text{VTD (EDV)}= \frac{\text{LVLD}}{9} \times (4 \times \text{LVAMD} + 2\times\text{LVAPD} + \sqrt{\text{LVAMD}\times\text{LVAPD}})$$

$$\text{VTS (ESV)}= \frac{\text{LVLD}}{9} \times (4 \times \text{LVAPD} + 2\times\text{LVAPS} + \sqrt{\text{LVAMS} \times\text{LVAPS}})$$

unde

LVLD (sau LVLS) este lungimea VS măsurată în ax lung, de la apex la inelul mitral, în diastolă (sau sistolă).

LVAMD (sau LVAMS) este aria VS măsurată la nivelul valvei mitrale, în diastolă (sau sistolă).



Fig. 4. a. Formula Simpson modificată: ilustrarea determinării lungimii VS în sistolă (LVLS) şi diastolă (LVLD), de la vîrful endocardiac al VS la inelul mitral în eco 2D imaginea celor 4 camere.

b) Calcularea volumelor VS se mai poate face în eco 2D, cu ajutorul formulei modificate Simpson:

$$VTD\ (EDV) = \frac{LVLD}{9} \times \left(4 \times LVAMD + 2 \times LVAPD + \sqrt{LVAMD \times LVAPD}\right)$$

$$VTS\ (ESV) = \frac{LVLD}{9} \times \left(4 \times LVAPD + 2 \times LVAPS + \sqrt{LVAMS \times LVAPS}\right)$$

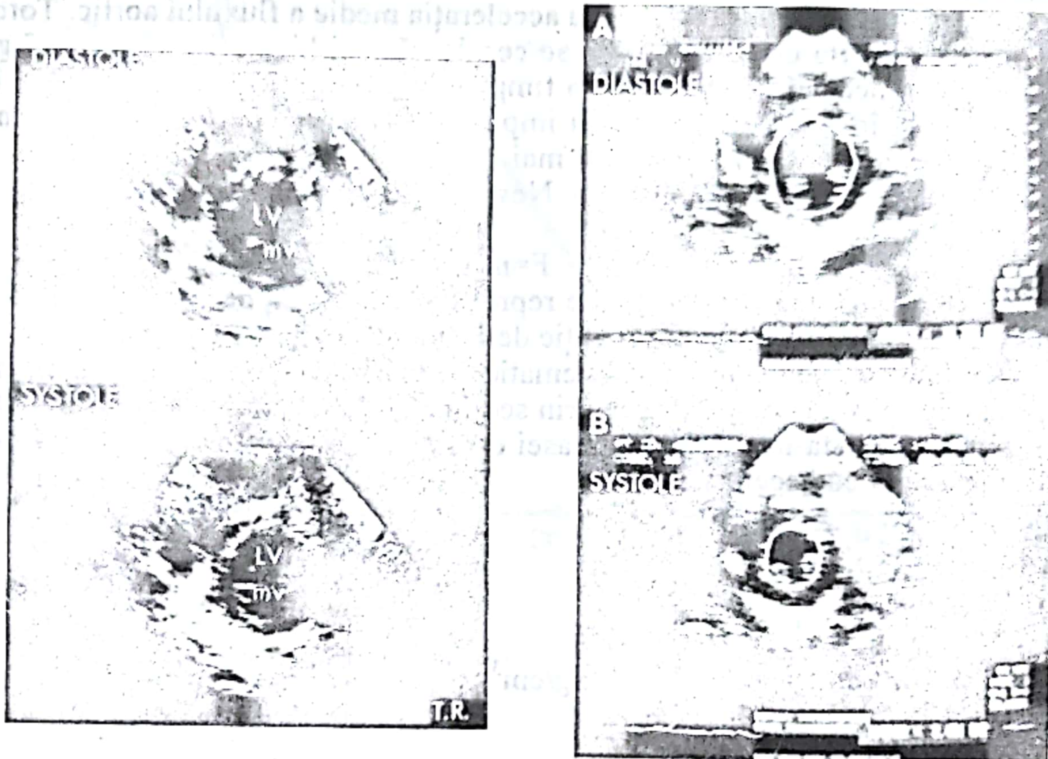
unde

LVLD (sau LVLS) este lungimea VS măsurată în ax lung, de la apex la inelul mitral, în diastolă (sau sistolă).

LVAMD (sau LVAMS) este aria VS măsurată la nivelul valvei mitrale, în diastolă (sau sistolă).



Fig. 4. a. Formula Simpson modificată: ilustrarea determinării lungimii VS în sistolă (LVLS) și diastolă (LVLD), de la vîrful endocardiac al VS la inelul mitral în eco 2D imaginea celor 4 camere.



b. Formula Simpson modificată: ilustrarea calculului ariei VS la nivelul valvei mitrale în sistolă (LVAMS) şi diastolă (LVAMD).

c. Formula Simpson modificată: ilustrarea determinării ariei VS la nivelul muşchilor papilari în sistolă (LVAPS) şi diastolă (LVAMD).

În fig. 4 este ilustrată folosirea formulei modificate Simpson în determinarea funcției sistolice a VS.

CALCULAREA FORȚEI DE EJECȚIE

De-a lungul anilor, o serie de indici hemodinamici au fost folosiți pentru evaluarea funcției sistolice a VS. Printre cei mai cunoscuți sînt:

- viteza sistolică maximă
- accelerația medie
- şi accelerația maximă a fluxului aortic.

Recent s-a arătat că accelerația maximă este în strînsă concordanță cu forța dezvoltată de VS în protosistolă, și ca aceasta este un indicator mai fidel al funcției ventriculului stîng decît viteza maximă sau accelerația medie a fluxului aortic. Totodată s-a demonstrat că forța de ejecție a VS se corelează mai bine cu performanța globală a acestuia decît accelerația singură. În timp ce V_{max} și accelerația se mențin în limite normale, pînă în momentul alterării importante a performanței VS, forța medie de ejecție a VS reprezintă un parametru mai sensibil.

Conform legii a doua a lui Newton, forța este produsul dintre masă și accelerație:

$$F = m \times a.$$

Unitatea forței este *dyne*, care reprezintă cantitatea de forță necesară pentru a imprima unei mase de 1 g o accelerație de 1 cm/s^2.

Pentru a înțelege modelul matematic al calculului forței de ejecție, luăm în considerare un bolus de sînge ce trece prin secțiunea aortică, într-un interval de timp dat, iar problema constă în calcularea masei de sînge ejectată într-un interval de timp și multiplicarea ei cu accelerația.

Știm că:

$M = Vol \times \rho$

unde – M=masa
– Vol= volum
– ρ =densitatea sîngelui (1,06g/cm^3)

și că:

$Vol = TVI \times A$

TVI – integrala timp-viteză *$TVI = V_m \times ET$
A – aria inelului aortic.

Aria (A) s-a calculat pornind de la măsurarea diametrului inelului aortic (d) în eco 2D, imediat proximal de inserția valvelor aortice în protosistolă, cu ajutorul formulei

$$A = \pi r^2 = \pi(d/2)^2 = 3,14\,(d/2)^2$$

Mai jos este redată curba vitezei fluxului prin orificiul aortic. Aceasta se obține în Doppler pulsatil, plasînd volumul eșantion la nivelul valvelor aortice și retrăgîndu-l progresiv spre apex, pînă la obținerea unui flux ventricular clar. Orice retragere suplimentară a volumului eșantion va duce la reducerea vitezei fluxului. Imaginea optimă se obține în momentul în care găsim viteza maximă cu dispersia spectrală minimă. În absența stenozei aortice se poate folosi și CW Doppler. În general, calculul forței de ejecție a VS nu se poate face la pacienți cu valvulopatii aortice sau mitrale semnificative.

$$CSA = 3,14 \times \left(\frac{d}{2}\right)^2 = 3,14\ cm^2$$

$P_kV = 1,2\ m/s = 120\ cm/s$

$A = AT = 100\ ms = 0,1\ s.$

Rezultă:

$M_{AT} = \rho \times TVI_{AT} \times CSA = 1,06\ (g/cm^3) \times 6\ cm \times 3,14\ cm^2 = 19,9\ g$

$$AA = \frac{PkV}{t} = \frac{120\ cm/s}{0,1\ s} = 1200\ cm/s^2$$

$MEF_{AT} = M_{AT} \times AA = 19,9 \times 1200\ dyne = 23,88\ kdyne$

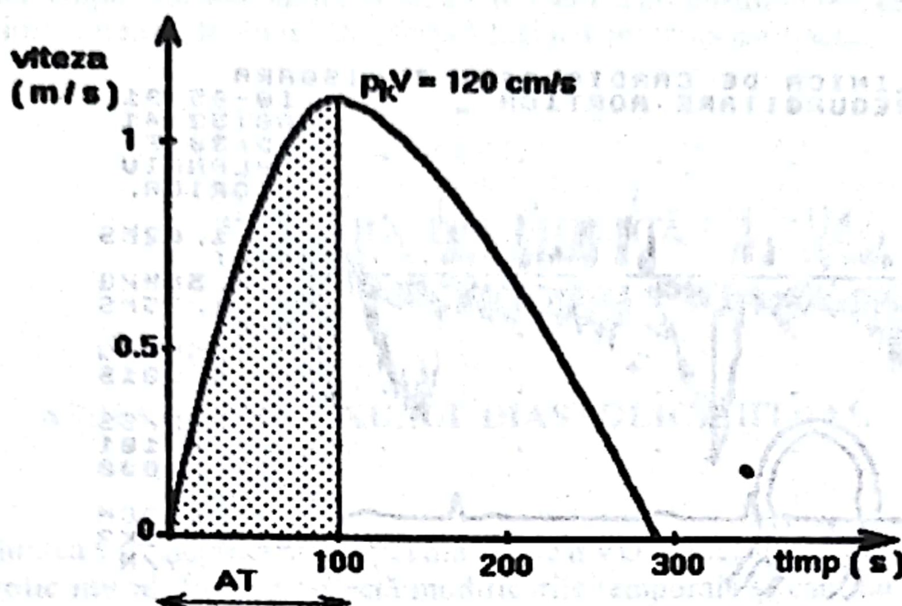


Fig. 5. Ilustrarea imaginii Doppler a vitezei fluxului sistolic în camera de ejecție a VS.
ρ=1.06 g/cm^3
TVI=6 cm
d=2 cm

VS contribuie puțin la ejecția telesistolică, în această perioadă a sistolei (în cursul accelerației negative, după atingerea vitezei maxime), sîngele continuă să curgă în virtutea inerției, pînă cînd se oprește, datorită rezistenței ce i se opune. De aceea, forța de ejecție a VS determinată în protosistolă (AT) este indicată în evaluarea funcției sistolice a VS. Totodată, s-a arătat că influența presarcinii și postsarcinii este mai mică în protosistolă.

Deoarece viteza fluxului ce prezintă interes pentru calculul forței de ejecție apare în timpul pantei pozitive a accelerației, integrala timp-viteză notată TVI_{AT} (aria hașurată din figura 5.) se referă tot la această porțiune a curbei vitezei.

Deci: Vol=TVI× A

Convertind volumul în masă:

$$M_{AT}=\rho \times TVI_{AT} \times CSA$$

unde CSA este aria de secțiune a inelului aortic.

Accelerația medie (AA) în cursul AT este

$$AA=\frac{P_kV}{t} (cm/s^2)$$

P_kV este viteza maximă și t este AT.

Rezultă că forța medie de ejecție a VS în cursul timpului de accelerație este:

$$MEF_{AT}(dyne)=\underbrace{\rho \times TVI_{AT} \times CSA}_{M_{AT}} \times \underbrace{\frac{P_kV}{t}}_{AA}$$

apoi împărțim la 1000 pentru a transforma în kdyne (fig. 6).

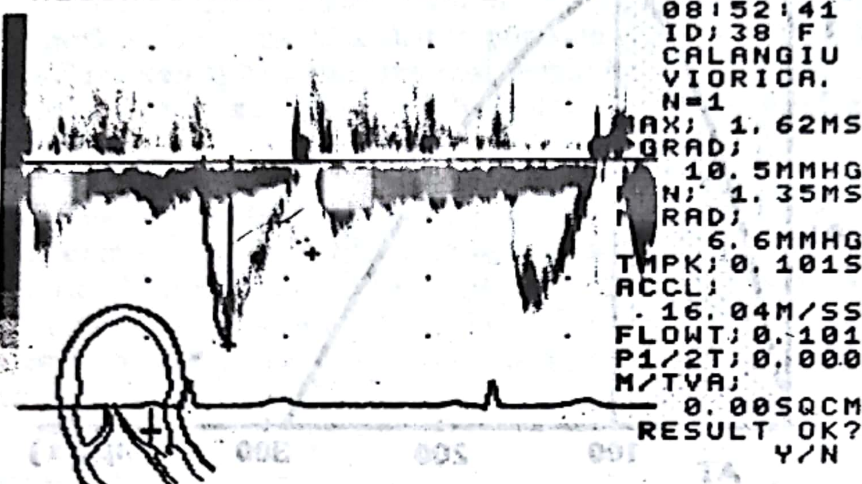


Fig. 6. Imagine CW Doppler prin tractul de ejecţie a VS în sistolă (d=3 cm) ilustrînd calculul forţei medii de ejecţie a VS.

$$MEF_{AT} = \rho \times TVI_{AT} \times CSA \times \frac{PkV}{t} = 1{,}06 \times 13{,}5 \times 7{,}06 \times 1620 = 16366 \text{ dyne} = 16{,}366 \text{ kdyne}$$

Valori normale ale parametrilor fluxului de ejecţie a VS:
- viteza maximă (P_kV) (cm/s) 108±7
- acceleraţia medie (AA) (cm/s^2) 1209±282
- masa de sînge accelerată (g) 25±6
- forţa de ejecţie (kdyne) 29±5
- forţa de ejecţie/suprafaţa corporală (kdyne/m^2) 17±3.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, la care fracţia de ejecţie măsurată prin cateterism este ≤40 %, parametrii de mai sus sînt următorii:
- viteza maximă (cm/s) 73±14
- acceleraţia medie (cm/s^2) 684±117
- masa de sînge accelerată (g) 17±4
- forţa de ejecţie (kdyne) 12±4
- forţa de ejecţie/suprafaţa corporală (kdyne/m^2) 7±2.

În general o forţă medie de ejecţie a VS mai mică de 20 kdyne indică scăderea performanţei sistolice a VS (FE<50 %) cu o sensibilitate de 91% şi o specificitate de 90%.

Superioritatea forţei medii de ejecţie a VS faţă de viteza maximă şi acceleraţia medie apare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, la care FE este cuprinsă între 41–61 %; în aceste cazuri viteza maximă şi acceleraţia medie prezintă valori normale. Sensi-

bilitatea crescută a forței medii de ejecție, ca indicator al funcției sistolice a VS stă în faptul că accelerația este doar unul din cei doi termeni ai produsului m×a, celălalt fiind masa, care influențează, la rîndul său, forța VS și performanța cardiacă.

FUNCȚIA DIASTOLICĂ

ASPECTUL FLUXULUI DIASTOLIC MITRAL

Evaluarea PW Doppler a funcției diastolice a VD se face prin înregistrarea fluxului diastolic mitral, flux ce reflectă modificările temporale și cantitative ale gradientului presional dintre AS și VS.

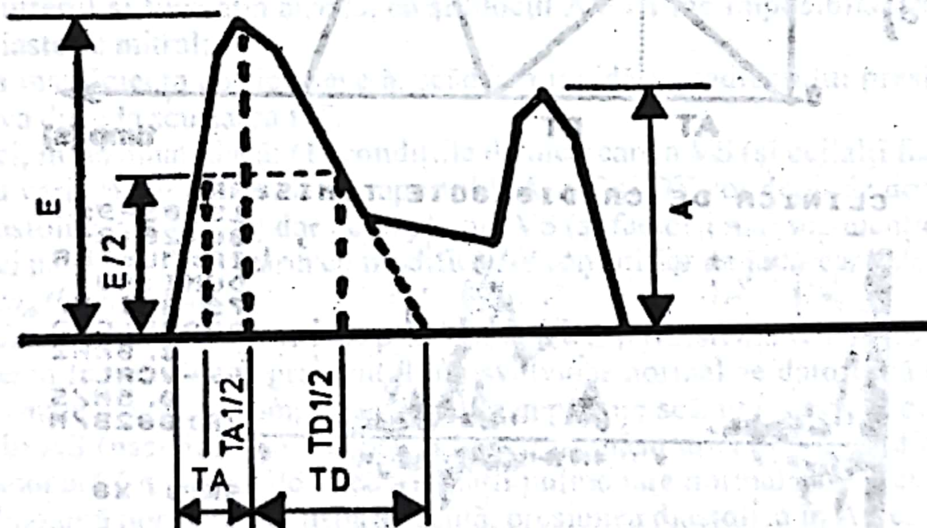
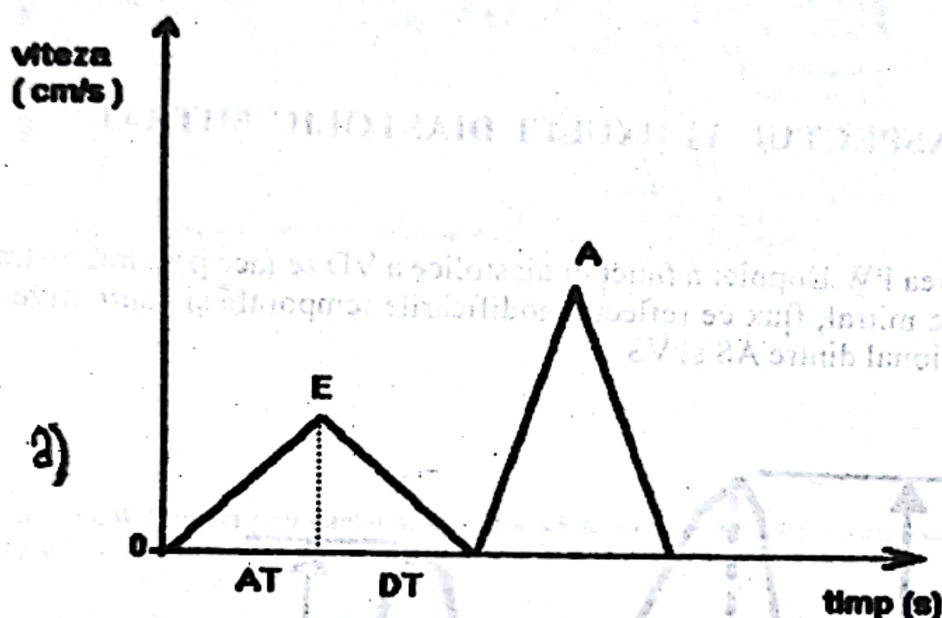


Fig. 7. Ciclul cardiac. Diagrama fluxului diastolic mitral (PW Doppler) normal. Se observă undele E, A și AT – timp de accelerație, DT – timp de decelerație.

Fluxul diastolic transmitral normal este redat în fig. 7. El prezintă următorii parametri:

– viteza maximă protodiastolic (E)
– viteza maximă telediastolic datorată contracției atriale (A)
– timpul de accelerație (AT) a fluxului protodiastolic
– timpul de decelerație (DT) a fluxului protodiastolic.

Scăderea complianței diastolice (din ischemia acută, infiltrație sau fibroza miocardică, ca și din HVS și pericardita constrictivă) duce la scăderea vitezei maxime



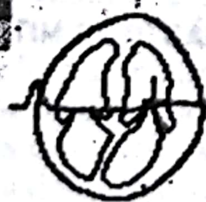


Fig. 8. a. Diagrama fluxului diastolic transmitral (PW Dopler) la un pacient cu complianță scăzută a VS.
b. Înregistrarea PW Doppler a vitezei fluxului diastolic mitral.

protodiastolice (E), creşterea undei A, inversarea raportului E/A, alungirea AT şi în special a DT (fig. 8).

În afara afectării funcţiei diastolice ventriculare, fluxul diastolic mitral mai este influenţat de condiţiile de umplere a VS. Există controverse dacă modificările acute ale presarcinii afectează sau nu umplerea diastolică ventriculară. Aceste controverse apar datorită diferitelor definiţii ale presarcinii. Presarcina reprezintă forţa aplicată miocardului la sfîrşitul diastolei (estimată prin VTD, PTD). Aceasta trebuie diferenţiată de forţa din timpul relaxării izovolumetrice şi a umplerii rapide diastolice (*lengthening load*).

Studii recente au arătat că în timp ce creşterea izolată a PTD (a presarcinii) nu modifică umplerea diastolică ventriculară, creşteri ale gradientului atrio-ventricular (*lengthening load*) duc la amplificarea undei E şi scăderea DT. Scăderea gradientului A-V va avea efecte contrare (fig. 8). Creşterea parametrului numit *lengthening load* o putem exemplifica prin creşterea presiunii în AS în urma administrării de lichide, precum şi prin insuficienţă mitrală, iar scăderea *lengthening load* apare după administrarea de nitroglicerină.

Postsarcina influenţează şi ea umplerea diastolică; astfel, creşterea ei determină scăderea ratei maxime de umplere diastolice (fig. 8).

Aspectul fluxului diastolic mitral mai este influenţat de:

– frecvenţa cardiacă crescută şi alungirea intervalului PQ determină contopirea undei E cu unda A;

– flutterul şi fibrilaţia atrială, ca şi blocul AV III fac imposibilă înregistrarea fluxului diastolic mitral;

– în insuficienţa aortică severă, scăderea rapidă a gradientului presional între AS şi VS va duce la scurtarea DT.

Deci, în rezumat, dacă: (1) condiţiile de încărcare a VS (şi ceilalţi factori menţionaţi) nu variază, atunci, unda A, raportul E/A, AT şi DT vor depinde doar de complianţa diastolică a VS şi (2) dacă complianţa VS (şi factorii mai sus menţionaţi) este fixă, atunci parametrii vor varia cu modificările condiţiilor de încărcare ale VS (postsarcina, *lengthning load*).

Evaluarea postsarcinii se face prin TA, DC, FE şi rezistenţa vasculară periferică, iar aprecierea faptului dacă gradientul transvalvular normal se datorează unei complianţe normale a VS sau dimpotrivă, unei complianţe scăzute asociate cu creşterea presiunii în AS (pseudonormalizare) se face prin măsurarea presiunii diastolice în artera pulmonară (în condiţiile unei circulaţii pulmonare normale, cu rezistenţa vasculară pulmonară normală sau uşor crescută, presiunea diastolică în AP este egală cu presiunea medie în AS) sau prin studiul vitezelor fluxului în venele pulmonare (gradul de inversare a fluxului în timpul contracţiei atriale poate fi mai mare în stadiile creşterii anormale a presiunii în VS).

În ceea ce priveşte valorile normale ale parametrilor fluxului diastolic mitral există mari variaţii datorate probabil diferenţelor între loturile luate în studiu, ca şi între tehnicile Doppler utilizate (volumul eşantion etc.). Acestea sînt în cadrul studiului Appleton 1988 (7) următoarele:

– viteza undei E (cm/s) 86±16
– viteza medie A (cm/s) 56±13
– raportul E/A 1,6±0,5

– AT (ms) 73±10
– DT (ms) 199±32

iar în cadrul studiului lui de Bruyne, din anul 1989 (8):

– viteza undei E (cm/s) 66±13
– viteza undei A (cm/s) 45±5
– raport E/A 1,5±0,3
– aria undei E 0,094±0,022
– aria undei A 0,034±0,007
– aria totală 0,126±0,026
– aria undei E/aria undei A 2,7±0,51
– aria undei E/aria totală 0,28±0,04
– viteza undei E/aria totală 5,23±1,7.

În acest studiu, reducerea complianței VS, datorată ischemiei miocardice pe coronară descendentă anterioară s-a corelat cel mai bine cu raportul aria undei E/aria undei A ($p<0{,}001$), și cu aria undei E/aria totală ($p<0{,}001$). Aceste arii reprezintă aria de sub curba timp-viteză a fluxului mitral.

INDICELE DE UMPLERE MAXIMĂ

Pînă nu demult indexul de umplere (*filling index*) egal cu rata maximă de umplere raportată la VTD, un indicator scintigrafic, era considerat mijlocul cel mai precis de investigare neinvazivă a funcției diastolice a VS. Recent, o analiză asemănătoare a fost aplicată și tehnicii Doppler (9).

Sonografia Doppler are posibilitatea de a măsura rata maximă de umplere a VS, dar această tehnică este limitată de eroarea mare care apare în măsurarea ariei orificiului mitral (flux=viteza×aria) ca și în determinarea volumului VS (necesar pentru a raporta rata maximă de umplere la aceasta). Raportarea ratei maxime de umplere a VS la volumul bătaie (9) mai degrabă decît la VTD a permis găsirea unui indice de umplere distolică Doppler (PFI), liber de erori datorate aproximărilor geometrice (inelul mitral de forma circulară) sau aproximării false în măsurarea diametrelor VS.

indicele Doppler de umplere maximă = $\frac{\text{PFR (cm}^3\text{/s)}}{\text{SV (cm}^3\text{)}}$

(Doppler peak filling index)

unde:

PFR este rata maximă de umplere a VS.
Debitul=viteza×suprafața de secțiune și
PFR (cm^3/s)=V (cm/s)× aria suprafeței mitrale
V este viteza maximă protodiastolică prin valva mitrală (cm/s)
SV este volumul de sînge ce trece prin orificiul mitral în diastolă
SV=TVI_{mitral} (cm)× aria suprafeței mitrale

TVI_{mitral} =viteza medie a fluxului mitral × timpul de umplere diastolică a VS (sau prin planimetrie).

deci:

$$\text{PFI (indicele Doppler de umplere maximă)} = \frac{V\ (cm/s) \times \text{aria suprafeței mitrale}\ (cm^2)}{TVI_{mitral}\ (cm) \times \text{aria suprf. mitrale}\ (cm^2)} = \frac{V (cm/s)}{TVI_{mitral}\ (cm)}$$

Valoarea normală (9) a indicelui de umplere maximă este 5,06 ± 1,6.

Trebuie amintit că spre deosebire de raportul E/A mitral, care prezintă variații mari la modificări minime ale volumului eșantion (o creștere de 50 % în cazul deplasării volumului eșantion de la nivelul mitral – poziție obișnuită – la nivelul vîrfurilor mitrale), PFR raportat la SV nu variază o dată cu deplasarea volumului eșantion între cele două poziții mai sus amintite. Totodată, în timp ce diagrama fluxului diastolic mitral nu permite aprecierea funcției diastolice în prezența valvulopatiilor ce afectează umplerea diastolică a VS (SM și IA împiedică umplerea diastolică iar IM crește fluxul diastolic mitral), indicele de umplere maximă este fidel și în aceste situații, el dovedindu-se util chiar și în cazul variațiilor pre- și postsarcinii VS.

MASA VENTRICULULUI STÎNG

Masa VS se calculează cel mai bine în eco 2D, cu ajutorul formulei:

$$\text{masa VS} = 1{,}04\ [(LVID_d + LVPW_d + IVS_d)^3 - (LVID_d)^3] - 13{,}6$$

unde:

$LVID_d$ este diametrul intern al VS în diastolă (cm)

$LVPW_d$ este grosimea diastolică a peretelui posterior al VS (cm).

IVS_d este grosimea diastolică a septului interventricular (cm)

Valori normale ale masei VS (g):

bărbat 80–120

femeie 75–150

$$\text{Indicele masei VS} = \frac{\text{masa VS}}{\text{suprafața corprală}}$$

Valoarea normală a indicelui masei VS este 92±16 g/m²Sc.

BIBLIOGRAFIE

1. APPLETON, C.P., et al. – *Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography*, I. Am. Coll. Cardiol., 11, 757, 1988.

2. BOWMAN, L.K., et al. – *Peak filling rate normalised to mitral stroke volume: a new Doppler echocardiographic filling index validated by radionuclide angiographic techniques*, I. Am. Coll. Cardiol, 12, 937, 1988.

3. BYRD, B.F., et al. – *Left ventricular mass and volume/mass ratio determined by two-dimensional echocardiography in normal adults*, I. Am. Coll. Cardiol., 6, 1021, 1985.
4. de BRYNE, B. et al. – *Doppler assessment of left ventricular diastolic filling during brief coronary occlusion*, Am. Heart J., 117, 629, 1989.
5. FALLAND, E.D., et al. – *Assessment of left ventricular ejection fraction by real-time, two-dimensional echocardiography*, Circulation, 60, 760, 1979.
6. GOLDBERG, J.S., ALLEN, H.D., MARX, G.R. DONNERSTEIN, R.L. – *Doppler Echocardiography* Lea & Febiger Philadelphia 1988.
7. ISAAK, K., et al. – *A new Doppler method of assessing left ventricular ejection force in cronic congestive heart failure*, Am. J>Cardiol., 64, 81, 1989.
8. LEE, R.T., PLAPPERT, M. and SUTTON, M., – *Depressed left ventricular systolic ejection force in hypothyroidism*, AM. J. Cardiol. 65, 526, 1990.
9. MICHAEL. R., ZILE, M.D. et al. – *Hemodynamic Determinants of Echocardiographically* – Derived Indices of Left Ventricular Filling Echocardiography vol. 9, no. 3, 1992.
10. NISHISUMA, R.A., et al. – *Assessment of diastolic function of the heart: background and current application of Doppler echocardiography*, parts 1 and 2, Mayo Clin Proc., 64, 181, 1989.
11. PHILIPS, I.H., – *Practical Quantitative Doppler Echocardiography*, CRC Press 1991.
12. TEICHOLZ, L.E., KREULER, T., HERMAN, M.V., and GORLIN, R. – *Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy*, Am. J. Cardiol, 37, 7, 1976.
13. WILDE, P. – *Doppler Echocardiography on illustrated clinical guide*, Churchill Livingstone, 1989.

ACTUALITĂȚI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Prof. dr. IOAN BRANEA
Clinica de recuperare cardio-vasculară
U.M.F. Timișoara

Ideea de a prezenta achizițiile recente privind hipertensiunea arterială (HTA) este oricînd binevenită, însă realizarea acestui deziderat nu este de loc ușoară. Aceasta presupune parcurgerea unei vaste bibliografii ce cuprinde atît aspecte fundamentale cît și fapte clinice, într-un domeniu deosebit de dinamic, cum este cel privitor la HTA.

A. CADRUL NOSOLOGIC – CERTITUDINI ȘI CONTROVERSE

Pornind de la rezultatele studiilor epidemiologice din ultimii 20 ani, privind incidența reală a HTA desprindem o serie de aspecte:

– incidența HTA în lume este diversă: de ex. în SUA aproximativ 20% din populația adultă este afectată de HTA (22).

– asistăm pe plan mondial la creșterea, în ultimii 10 ani, a incidenței HTA, fapt parțial explicabil prin ameliorarea acțiunilor de depistare a HTA.

– analizînd tendințele evoluției valorilor TA în diverse grupuri populaționale se constată că depistarea corectă a HTA în ultimul deceniu a condus, de fapt, la reducerea mortalității de cauză cardio-vasculară în acele colectivități (2).

– dacă putem avansa ideea ameliorării, depistării și controlului HTA într-o colectivitate, care sînt concluziile privind relația cantitativă între formele clinice de HTA pe de o parte și răsunetul cardio-vascular pe de altă parte? (15).

Se conturează în context, necesitatea precizării cadrului HTA: Comitetul de experți OMS (7, 8) a propus ca valorile TA sub 140/90 mmHg să fie considerate normale, iar TA cu valori egale sau peste 160/95 mmHg să fie considerate hipertensiune arterială. Valorile cuprinse între 140/90 mmHg și 159/94 mmHg impun supravegherea medicală periodică și definesc HTA „limită".

Istoria naturală a HTA limită demonstrează (27):

– riscul de a dezvolta o HTA permanentă este de 2 ori mai mare la cei cu HTA limită față de subiectul normotensiv.



– morbiditatea şi mortalitatea prin efecte cardio-vasculare este cu 50% mai mare la cei cu HTA limită comparativ cu normotensivii.

De aceea, ar fi de precizat contigentul de subiecţi cu HTA limită cu risc crescut pentru evolutivitatea fenomenului vascular (fumat, hipercolesterolemie, diabet zaharat, hiperuricemie), sau cei cu risc de a dezvolta ulterior boala hipertensivă (istoric familial de HTA, tahicardie, obezitate). Asupra acestui grup de pacienţi se vor concentra măsurile de profilaxie şi tratament, pentru a reduce rata evenimentelor cardiovasculare în rîndul hipertensivilor.

Fiind deja bine precizate limitele normale ale tensiunii şi cunoscute fiind variaţiile TA cu elemente de ecopatosistem local (macroclimat, consanguinitate, obiceiuri alimentare, alcool, noxe profesionale ş.a.) (44, 49) ne raliem unei clasificări a HTA care să asigure un limbaj comun pentru studii epidemiologice, fiziopatologice şi terapeutice. Majoritatea clasificărilor HTA ţin cont de cel puţin doi factori: valorile TA şi afectarea organelor ţintă.

Deşi rămasă încă valabilă clasificarea OMS a HTA esenţiale în cele 3 stadii binecunoscute, în 1988, Joint National Committee (33) stabileşte, pornind de la valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) şi/sau diastolice (TAD), următoarea clasificare:

– HTA uşoară cînd TAD = 90–104 mmHg
– HTA medie cînd TAD = 105–114 mmHg
– HTA severă cînd TAD 115 mmHg

La valori ale TAD < 90 mmHg, în funcţie de valoarea TAS ne referim la HTA sistolică de graniţă (TAS = 140–159 mm Hg) sau la HTA predominent sistolică (TAS peste 160 mmHg).

Este o clasificare utilă în cuantificarea concluziilor unor „trialuri" privind incriminarea HTA ca factor de risc vascular major şi precizarea unei probabilităţi statistice pentru accident vascular în cadrul activităţilor studiate.

Răspunsul la întrebarea: – cui i se atribuie riscul major de atingere vasculară? creşterii TAS ori creşterii TAD? este puţin tranşant, căci o asemenea discriminare rămîne încă dificil de demonstrat.

Majoritatea studiilor apreciază că valorile ridicate ale TAS sînt responsabile de incidenţa crescută a accidentului vascular cerebral (21, 31, 45), în timp ce valorile crescute ale TAD se corelează pozitiv cu riscul pentru nefroangioscleroză malignă (27).

Literatura ultimiior ani (1, 10) precizează un nou cadru pentru HTA refractară: Această entitate nu este sinonimă cu HTA severă, ci se referă la situaţiile în care, o dublă sau triplă asociere hipotensoare corect prescrisă (incluzînd preparate din cel puţin două mari clase: diuretice, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie, blocante ale canalelor de calciu) nu realizează controlul valorilor TA după 4 săptămîni de tratament. Incidenţa HTA refractare este diferit apreciată: dacă în 1982, într-un studiu de 957 hipertensivi, Swales (57) comunică 126 cazuri de pacienţi rezistenţi la tratamentul „în trepte" al HTA, în 1988 Alderman (1) regăseşte o incidenţă inferioară, de numai 2,9% din hipertensivii corect trataţi. Oricum, încadrarea în acest nou concept presupune:

– eliminarea factorilor ce pot genera o falsă HTA rezistentă la tratament: nerespectarea criteriilor OMS pentru determinarea TA, prescrierea incorectă a medicaţiei

hipotensoare, interacțiuni medicamentoase (antiinflamatorii nesteroidiene, vasoconstrictoare de uz ORL, estroprogestative ș.a.), interacțiuni toxice (consumul zilnic a peste 40 g alcool) și, intoxicația profesională cu plumb ș.a. sau reconsiderarea caracterului esențial/secundar al HTA.

B. HTA ȘI APORTUL STUDIILOR GENETICE

Similitudinile existente între HTA esențială la om și HTA evidențiată la șobolani spontan hipertensivi (SHR) au condus în ultimul deceniu la interesante studii de genetică moleculară. Cîteva remarci se impun:

– E. Lander (cit. 13) a realizat cartografia genomului de șobolan SHR SP, cu descoperirea mutației genei reninei pe cromozomului 17.

– A Wayne și echipa Inagani (cit. 13) au prezentat caracterizarea completă a receptorului de tip I al angiotensinei II (ATII) – (clonajul genei, structura primară și secundară a receptorului);

– receptorul face parte din familia receptorilor cu 7 domenii intramembranare.

– gena este exprimată în diferite țesuturi (cord, vase, plămîni, suprarenale, ficat, testicule) și s-a demonstrat o reglare pozitivă a exprimării genei prin regim desodat;

– rolul genei reninei în geneza HTA pe model animal este deja precizat: un prim argument forte îl constituie descoperirea genei mutate pe locusul genei reninei la șobolanul SHR SP. Astfel, comportamentul șobolanului transgenic pentru gena reninei (izolat de T. Unger) este relevant; șobolanii homozigoți sînt hipertensivi, iar valorile TA sînt mai crescute la homozigoți comparativ cu heterozigoți.

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) sau cu un inhibitor al AT II normalizează valorile TA.

– Alte două studii atrag atenția asupra legăturii dintre sistemul renină-angiotensină și proto-oncogene.

Lucrările lui P. Corval (cit. 13) cu privire la potențializarea AT II prin MAS Related Gene sau cele ale lui V. Dazan (cit. 13) privind reglarea genei reninei umane prin proto-oncogene sînt dintre cele mai reprezentative.

– cercetările lui S. Samadi sau cele ale lui M. Peak (cit. 13) readuc în sfera discuțiilor vechea controversă privind existența unor sisteme renină – angiotensină tisulare, asemănătoare, dar nu identice cu sistemul renină-angiotensină renal. Se presupune existența unui ARN al reninei în diferite organe (perete vascular, ficat, creier, testicul) avînd o reglare proprie.

În același cadru conceptual este inclus și sistemul renină-angiotensină cardiac. S-a realizat chiar caracterizarea unei seryl-proteaze, Human Heart Chymase, ce catalizează transformarea AT I în AT II, cu specificitate și afinitate ridicată, avînd o structură apropiată de conversie.

– a fost creat un nou model de hipertensiune arterială prin administrarea cronică de endoteliu la șoareci (62).

Această HTA este reversibilă după tratamentul cu IEC.

Ansamblul datelor mai sus prezentate pot constitui pentru viitor, punctul de plecare al unor studii farmacologice cu posibile implicații clinice.

C. HTA ȘI APORTUL UNOR STUDII CLINICE

1): HTA LA RASA NEAGRĂ:

Sînt relevate tot mai net diferențele epidemiologice și terapeutice privind HTA la rasa albă comparativ cu rasa neagră.

Din 1986 se organizează chiar, un Congres anual (alternativ în SUA și într-o țară africană) consacrat particularităților epidemiologice ale HTA la rasa neagră. Prezentăm în continuare o sinteză a acestor observații:

– Hypertension-Detection and Follow-up Program (31) precizează un raport al HTA rasa neagră /HTA rasa albă de 1,7/1 pentru sexul masculin și de 2,3/1 pentru sexul feminin, acest raport devine 3,4/1, respectiv 4,5/1 pentru o TAD = 105 mmHg și 4,3/1 pentru o TAD 110 mmHg;

– pentru același nivel tensional, negrul hipertensiv dezvoltă mai repede hipertrofia ventriculară stîngă (3), aspect explicabil printr-o particularitate a ritmului nictemeral al TA (valorile TA nu scad nocturn), avînd ca și consecință creșterea TA medii nocturne, variabilă corelabilă cu masa ventricolului stîng. De asemenea, riscul de a dezvolta insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral (25) ori o insuficientă renală terminală (60) este mult amplificat (cca 15 ori).

– studiul MRFIT (45) aduce în discuție un alt aspect: atingerea coronariană la negrul hipertensiv este puțin frecventă, mortalitatea precoce datorîndu-se incidenței înalte a accidentelor vasculare cerebrale. Una din ipotezele explicative avansată se referă la nivelul mai scăzut al LDL-colesterolului și creșterea HDL-colesterolului.

– particularitățile HTA la rasa neagră sînt de natură biochimică, interesînd în principal metabolismul sodiului:

– ar exista diferențe genetice în ce privește, la nivelul hematiei, limitarea capacității de schimb a Na intracelular față de K extracelular (28), ceea ce conduce la încetinirea excreției de sodiu după încărcarea cu sare;

– activitatea reninei plasmatice (ARP) este mai redusă (HTA cu renină scăzută) la negrul hipertensiv, probabil printr-o insuficientă stimulare simpatică a activității reninei și/sau insuficiența sistemului vasodepresor Kalikreină-Kinină.

Aceste cîteva particularități în profilul hemodinamic al HTA la rasa neagră atrag unele concluzii, ce urmează a fi prezentate în continuare, știind că realizarea unui control optim al valorilor TA conduce de fapt la prevenirea complicațiilor pe termen lung.

2): HTA ȘI INSULINA

Hiperinsulinismul normoglicemic a fost urmărit atît la subiectul normotensiv cît și la hipertensiv, aspectele semnalate în ultimii ani reprezentînd nucleul unor ample

controverse privind „participarea hiperinsulinismului și a insulino-rezistenței în geneza HTA" (13, 17).

Sfera discuțiilor se poate rezuma la:

– receptorii insulinici sînt prezenți la nivelul endoteliului și al musculaturii netede vasculare;

– insulina activează pompa Na^+/K^+ amilorid senzitivă și induce creșterea valorilor TA fie prin creșterea nivelului catecolaminelor circulante, fie prin stimularea reabsorbției renale de sodiu;

– e posibil ca răspunsul presor al hiperglicemiei să fie dependent de încărcarea cu sare, cu deplasarea spre dreapta a curbei TA/ natriureză (creșterea reabsorbției de sare în tubul contort distal);

– hiperinsulinismul este mai frecvent la obezi (prevalența mai ridicată a HTA), dar poate fi prezent și la normoponderali cu HTA esențială. În această ultimă situație, starea de hiperinsulinism ar fi consecința unei insulino-rezistențe periferice (incapacitatea insulinei de a acționa la nivelul musculo-scheletal? creșterea cantitativă a fibrelor musculare tip IIB, puțin senzitive la insulină?)

Sînt probleme care nu au condus încă la finalizarea tuturor concluziilor, cercetările în acest domeniu rămînînd promițătoare.

3): HTA ȘI COMPLIANȚA ARTERIALĂ

Studiul ecografic al variațiilor de diametru arterial sistolic și diastolic la pacienți hipertensivi de vîrste diferite a pus în evidență faptul că „îmbătrînirea" arterială se traduce prin scăderea distensibilității și a complianței arterelor elastice (se reduce capacitatea de stocaj), în timp ce arterele musculare au tendința de a-și crește complianța (47).

Leziunile vasculare induse de HTA sînt generate prin (6):

a. creșterea presiunii intraluminale, care prin efectul mecanic asupra peretelui arterial poate favoriza procesul de ateroscleroză;

b. disfuncția celulei endoteliale – celula endotelială prin secreție activă eliberează unele substanțe cu tropismul funcțional pe musculatura netedă vasculară: factorul de relaxare endotelială (FDRF) identificat în ultimii ani cu oxidul nitric (No) și endotelinul, un peptid cu efect vasoconstrictor (62);

c. hiperplazia celulelor musculare netede din media vaselor cu îngroșare fibromusculară a peretelui arterial.

Aceste mecanisme, prin acțiune conjugată, realizează o creștere a susceptibilității vasculare pentru evolutivitatea procesului aterosclerotic. Ipotezele actuale (47) se orientează asupra a 4 mecanisme, probabil intricate:

– creșterea intrării și/sau a sintezei lipidelor datorită: modificării presiunii de filtrare, traumatismelor endoteliale generate de creșterea valorilor TA, deschiderii joncțiunilor intercelulare și creșterii transportului ori intrării macrofagelor;

– diminuarea afluxului sau a catabolismului lipidic parietal;

– modificări ale comportamentului celulelor mezenchimale;

– efectul vascular direct al unor mediatori hormonali (inclusiv preparate hipotensoare).

Cum HTA reprezintă un factor de risc major stabilit de studiile epidemiologice longitudinale, se ridică actualmente problema eficienței prevenirii afecțiunilor vascu-

lare secundare, prin tratamentul corect al bolii hipertensive. Rămîn însă unele aspecte care nu şi-au găsit explicaţia:

– ateroscleroza coronariană e progresivă deşi HTA e controlată;

– creşteri episodice ale TA ar putea fi responsabile de dezvoltarea cardiopatiei ischemice chiar în situaţia de HTA „bine tratată".

4): HTA – HIPERTROFIA VENTRICULARĂ STÎNGĂ – RISCUL ARITMIILOR VENTRICULARE

Studiul de la Framingham (37) a confirmat deja relaţia dintre masa ventricolului stîng şi morbiditatea sau mortalitatea cardio-vasculară. Dacă pînă de curînd hipertrofia ventriculară stîngă (HVS) ca răspuns la creşterea postsarcinii era definită prin criteriul electrocardiografiei, în ultimul timp se acceptă criteriul ecocardiografic pentru recunoaşterea hipertrofiei în stadii incipiente (48).

Pentru Savage D (52) masa ventricolului stîng apreciată ecografic creşte progresiv cu TA. Mai mult, înregistrarea ambulatorie /24 ore a TA (MAPA) a permis următoarele constatări (59):

– nivelul permanent ridicat al TA pe toată perioada nictemerului se însoţeşte de o creştere a prevalenţei HVS apreciată ecografic (masa cardiacă > 120 g/m^2).

– la subiecţii hipertensivi, HVS determinată ecografic se corelează cu media valorilor TAS şi cu media valorilor TA diurne.

Roman H.J. (cit. 13) propune o metodă indirectă (aprecierea ecografică a modificărilor peretelui arterei carotide) pentru aprecierea HVS: îngroşarea peretelui arterial şi/sau plăci de aterom la acest nivel se corelează cu creşterea indexului masei VS.

Se poate concluziona în această etapă a cercetărilor că HVS detectată ecografic poate reprezenta un marker de risc al morbidităţii şi mortalităţii cardio-vasculare, ca fiind de fapt un „martor" al atingerii cardiace prin multiple determinante: HTA – obezitate – patologia coronariană.

În ce priveşte geneza HVS s-ar părea că principalele semnale ce iniţiază şi menţin hipertrofia miocardică ar include o serie de factori de creştere, al căror efect se transmite pe calea receptorilor alfa 1 – adrenergici cu activarea factorilor de transcripţie ai acidului ribonucleic (40). Unul din determinanţi s-a demonstrat a fi IGF_1 (insulin – like Growth Factor 1), care, prin efectul mitogen este responsabil de hipertrofia musculaturii scheletice (13), (61). Studiul lui Zanelli (cit. 13) pe 115 hipertensivi normoponderali şi normoglicemici a demonstrat creşterea nivelului peptidului C comparativ cu normotensivii, confirmînd importanţa hiperinsulinismului în creşterea HVS. Sasson Z (cit. 13) precizează că normotensivul obez cu creşterea masei VS prezintă hiperinsulinism şi insulino-rezistenţă periferică.

Este mult discutată relaţia: suprasolicitarea VS – incidenţa aritmiilor ventriculare. În miocardul hipertrofiat au fost identificaţi o serie de factori aritmogeni (35, 43);

– lărgirea miocitelor şi a discurilor multiple intercalare (favorizează reintrarea).

– apariţia ariilor de fibroză şi a cicatricilor (favorizează reintrarea);

– chiar în absenţa bolii coronariene miocardul hipertrofiat conduce la ischemie;

– solicitarea miocardului în context hipertensiv scade pragul electric în miocite, fiind astfel facilitată depolarizarea spontană.

S-a avansat ideea corelării severităţii aritmiilor ventriculare cu gradul HVS;

– Collerean J. (cit. 13) urmărind prin înregistrarea ECS continuă (Holter /48 ore) 167 pacienţi hipertensivi, surprinde 23 episoade de tahicardie ventriculară nesusţinută în grupul celor cu HVS şi numai două episoade în grupul celor fără HVS.

– Ammon S.F. (cit. 13) investigînd complex (Holter /48 ore, ECO, Scintigrafie de efort cu Thalium 201) 183 hipertensivi, comunică o corelare pozitivă a prezenţei aritmiilor ventriculare cu prezenţa HVS (ECO şi Scintigrafie) la 82% cazuri.

– James M (32) într-un studiu (ECS – Holter – dozarea Kaliemiei) asupra 50 hipertensivi recent depistaţi şi netrataţi, comparativ cu normotensivii de aceeaşi vîrstă discută următoarele aspecte:

– prevalenţa netă a aritmiilor ventriculare în rîndul hipertensivilor;

– importanţa prezenţei undei T negative în precordialele stîngi, pe ECG;

– corelaţia negativă între nivelul Kaliemiei şi frecvenţa aritmiei ventriculare la cei cu HVS hipertensivă.

Studii ale Universităţii Cornell (6), ca şi studiul lui Meinertz T (cit. 13) privind mortalitatea cardio-vasculară şi aritmiile ventriculare susţin corelarea acesteia cu gradul subdenivelării segmentului ST (subdenivelare peste 1 mm pe înregistrarea Holter) şi cu un indice Sokoloff crescut.

Se pune însă întrebarea dacă această subdenivelare a segmentului ST nu este cumva expresia unor episoade de ischemie silenţioasă?

Studiul de la Framingham (34) formulează o concluzie extrem de importantă: HVS este cel mai puternic factor de risc pentru moartea subită, insuficienţă cardiacă congestivă, infarctul miocardic acut şi ictus.

PRECIZĂRI PRIVIND TRATAMENTUL ACTUAL ÎN HTA

În ultimele două decenii, progresele realizate în definirea profilului hemodinamic al HTA, noile achiziţii terapeutice, ca şi descifrarea efectelor adverse ivite în cursul tratamentului de durată cu preparate hipotensoare, au condus la reconsiderarea tratamentului HTA.

Revin tot mai frecvent întrebările:

– cît de avansată trebuie să fie evoluţia HTA pentru a institui tratamentul farmacologic al HTA?

– este sau nu justificat tratamentul în trepte al HTA?

– cît trebuie să scădem valorile TA pentru a obţine un maxim de beneficiu?

– putem vorbi de o reală strategie terapeutică în HTA?

Este astăzi unanim acceptat că „treptele” de introducere în tratament hipotensor nu sînt rigid stabilite, ele sînt orientative, impunîndu-se însă respectarea unor principii generale (29):

– se pune accent pe tratamentul nefarmacologic, urmărindu-se de fapt, corectarea factorilor de risc cardio-vasculari: supraponderal, hipercolesterolemie, fumat, hiperglicemie, consum de sare.

– se va avea în vedere profilul hemodinamic al HTA, alegîndu-se un preparat hipotensor din următoarele clase: diuretic, beta-blocante, IEC, antagonist al ionilor de calciu sau alfa-blocant.

Dacă nu se reuşeşte controlul valorilor TA prin monoterapia la doze optime, se va substitui preparatul sau se va decide tratament hipotensor asociat.

Redăm în continuare un tabel sinoptic (tabelul 1) al utilizării actuale a medicaţiei hipotensoare (53):

Monoterapie	Tratament	
	Substitutiv	Asociat
Diuretic	Antagonist Calcic	Antagonist Calcic + IEC
Beta-Blocant	IEC	IEC + Diuretic
IEC	Beta-Blocant	Beta-Blocant + Diuretic
Antagonist Calciu	Diuretic	Diuretic + Alfa-Blocant
Alfa-Blocant	IEC	IEC + Beta-Blocant

Prin alegerea corectă a uneia din aceste variante terapeutice se realizează în 90–95% cazuri controlul HTA (11).

– Se va individualiza tratamentul în funcţie de:
– vîrstă: – HTA tînăr = HTA cu ARP crescută:
- beta-blocant
- IEC

– HTA adult = HTA cu ARP scăzută:
- diuretic
- antagonist calcic

– sex: HTA gravidică. Labetalol (de primă intenţie)
- Hidralazina sau
- Diazoxid – în caz de accident eclamptic.

Utilizarea dozelor mici de Aspirină (60 mg/zi) începînd cu săptămîna 12 ar reduce proteinuria preeclamptică (5).

– rasă: HTA rasa neagră: diuretice (de primă intenţie).

Comparativ cu loturi similare de HTA la rasa albă, răspunsul terapeutic al negrului hipertensiv este inferior cînd se recurge la beta-blocant sau IEC (51) şi nu se constată diferenţe după administrarea de antagonişti calcici (36).

– teren: hipertensivul anxios răspunde optim la tratamentul cu un beta-blocant cardio-selectiv (efect antistress prin limitarea tahicardiei).

Se apreciază că aproximativ 47% din hipotensivi au afecţiuni concomitente, care în ordinea frecvenţei sînt: angina pectorală, diabetul zaharat, hiperlipemia, insuficienţa cardiacă, infarctul miocardic vechi, afectare renală, astmul bronşic. Sînt aspecte de patologie care trebuie avute în vedere atunci cînd decidem „schema" terapeutică (tabelul 2).

Un hipotensor ideal trebuie să realizeze pe lîngă controlul valorilor TA şi o acţiune benefică pe organele „ţintă", respectiv: regresia HVS, ameliorarea complianţei arteriale şi nefroprotecţie.

Tabelul 2

PATOLOGIA ASOCIATĂ	MEDICAŢIE HIPOTENSOARE
Cardiopatia ischemică	Antagonişti calciu, beta-blocante
Insuficienţa cardiacă	IEC, Diuretic
Arteriopatia periferică	Antagonişti calciu, alfa-blocante
Nefropatii	Diuretic de ansă, antagonişti calciu, IEC
Diabet zaharat	IEC, antagonişti calciu
Dislipidemie	Antagonişti calciu, beta-blocanţi cardio-selectivi, IEC, alfa-blocanţi

Studii actuale (13, 19, 20, 38, 46, 50) indică faptul că IEC, metil-DOPA şi antagoniştii calcici sînt cele mai eficiente hipotensoare în reducerea HVS. Preparatele beta-blocante, alfa-blocante şi diureticele sînt mai puţin eficiente (16, 30), în timp ce pentru vasodilatatoarele directe (Hidralazina, Minoxidilul) nu s-a observat nici un efect.

Un studiu mai recent (9) contrazice unele observaţii anterioare, demonstrînd eficienţa diureticului administrat de durată (ani) în reducerea HVS.

Revenind la corelaţia HVS – risc de aritmii ventriculare se recomandă controlul lor prin administrarea de antagonişti calcici, beta-blocante sau IEC (23, 55, 58).

Cum scopul declarat al terapiei antihipertensive este acela de a reduce riscul cardio-vascular, rămîn de precizată cel puţin două aspecte:

a) cît de mult trebuie scăzut TA?

Concluzia studiului lui A. Flechter (18) poate fi un răspuns la această întrebare: valorile TA vor fi reduse progresiv sub medicaţia hipotensoare, beneficiul fiind demonstrat la valori de 85 mmHg pentru TAD şi sub 125 mmHg pentru TAS;

b) care sînt efectele secundare ale tratamentului hipotensor de durată?

Dispunem de numeroase „trialuri" (14, 26, 39) care atrag atenţia asupra unei posibile modificări în profilul factorilor de risc ai aterosclerozei, în urma reacţiilor adverse metabolice induse de tratamentul pe termen lung cu hipotensoare.

Medical Research Council (1981) ori European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial (1985) precizează că o creştere a nivelului mediu al colesterolului total cu 8% poate inhiba complet protecţia faţă de cardiopatia ischemică oferită de o reducere cu 5 mmHg a TAD.

Sînt aduşi în discuţie (26) noi factori de risc pentru morbiditatea şi mortalitatea cardio-vasculară:

– masa ventricolului stîng,

– insulino-rezistenţa (diuretice? vasodilatatoare?),

– obezitatea de tip android.

Se apreciază, de asemenea, că instituirea tardivă a medicaţiei hipotensoare, practic după stabilizarea leziunilor vasculare aterosclerotice, nu mai poate conduce la regresia complicaţiilor cardio-vasculare. De aceea, dezideratul actual este cel de a institui precoce un tratament hipotensor eficient şi bine tolerat, care să realizeze controlul bolii hipertensive, fără a altera parametrii biologici şi calitatea vieţii pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. ALDERMAN M.H., BUDNER N., COHEN H., *Prevalence of Drug Resistant Hypertension* – Hypertensive 11, suppl. II, 71–75, 1988.
2. APOSTOLIDES A.Y., CUTTERG, KRAUS J.F. *Impact of hypertension information on high blood pressure control between 1973 and 1979* – Hypertension, 2, 708–713, 1980.
3. ARONOW V.S., AHN C., KRONZON I., KOENIGSBERG M. *Congestive heart failure, coronary events and aterothrombotic brain infarction in elderly blacks and whites with systemic hypertension and with or withcaht echocardiographic and electrocardiographic evidence of left ventricular hipertrophy.* Am. J. Cardiol. 67, 295–299, 1991.
4. BBB Study Group" The BBB Study – *A prospective randomized study of intensified antihypertensive treatment.* J. Hypertens 6, 693–697, 1988.
5. BENIGNI A., GREGORINI G., FRUSCA T., CHIABRANDO C. *Effect of lowdose aspirin an fetal and maternal generation of tromboxane by platelets in women at risk for pregnancy induced hypertension.* N. Engl. J. Med. 321, 357–362, 1989.
6. BRAUNWALD W. – Heart Disease – *A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 817–852. Ed. 1992.
7. Buletin OMS – *Diagnostic tehnology in cardiovascular disease: review of noninvasive methods for population studies* – vol. 66, 2, 249–259, 1988.
8. *Buletin OMS Directives 1989 pour la prise en charge de l'hypertension légere.* – Vol. 67, 6, 619–627, 1989.
9. CAMPBELL D.B., BRACKMAN F. *Cardiovascular protective properties of indapamide.* Am. J. Cardiol. 65, 114–274, 1990.
10. CARRE A., PETETIN N., DEBRUERES S. *L'hypertension arterielle rebelle.* La revue du cardiologue practicien. 1, 14, 18, 1992.
11. CHOBANIAN A.V. *Introduction to a Symposion: Beta-Blocade, cardioselectivity and intrinsec sympathomimeic activity.* Am. J. Cardiol. 59, IF–27, 1987.
12. CONSENSUS *Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure.* Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N. Engl. J. Med. 316, 1429–1435, 1987.
13. *The Concil for High Blood Pressure Research* Chicago, 24–27 sept. 1991.
14. DAHLÖF B., LINDHOLM L.M., HANSSON L. – *Morbidity and mortality in the swedish Trial in old patiens with Hypertension.* Lancet. 338, 1281–1285, 1991.
15. DARNE B., GIRED X., SAFAR M., CAMBIEN F. *Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional anaşyses and a prospective analyses on cardio-vascular mortality.* – Hypertension 13, 4, 392–400, 1989.
16. DUNN F.G., VENTURA H.O., MESERLI F.H. *Time course of regression of LEFT ventricular hypertrophy in hipertensive patients treated with Atenolol.* Circulation 76, 254–258, 1987.
17. FERRANINI F., BUZIGONI G., BONADONNA R. *Insulin resistance in esential hypertension.* N. Engl. J. Med. 317, 350–357, 1987.
18. FLETCHER A., BULPITT C. – *How far should be lowered blood pressure? (Cit de mult trebuie scăzută TA?).* New Engl. J. of Med. 4, 326, 251–254, 1992.
19. FAVAD F.M., NAKASHIMA Y., TARAZI R. *Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with metyldopa: lack of association with blood pressure control.* Am. J. Cardiol. 49, 795–801, 1982.
20. FOWLER G., WEBSTERS J., PETRIE J.C. *Amlodipine versus Enalapril in isolated systolic hypertension.* Eur. J. Pharmacol. 183, 700–703, 1990.
21. The FRAMINGHAM Study: *An epidemiological investigation of cardiovascular disease:* Vol. 1–2 / 1968. Ed. By W.B. KANEL, Bethesda National Heart, Lung and Blood Institute.
22. FROLICH EDWARD D., MD. – *Hypertension and Hypertensive Heart Disease – Quick Reference to cardiovascular.* Disease – Edward K. Chung, 1988.

23. GAVRAS H. *Angiotensin converting enzyme inhibition and its impact on cardiovascular disease.* Circulation, 81, 381–388, 1990.
24. GENOVESI – EBERT A., MARABOTTIC PALOMBOC *Left ventricular filling, relationship with arterial Blood pressure, left ventricular mass, age heart rate and body build.* J. Hypertens. 9, 345–353, 1991.
25. GILLUM R.F. *Stroke in blacks.* Stroke, 19, 1–9, 1988.
26. HANSSON L. *Cardiovascular risk factors and antihypertensive treatment.* Europ. Heart J., 13 suppl. A. 49–52, 1992.
27. HELGELAND A., HJERMANN I., HOLME, LUNDL ARSEN P. *Treatment of Bordeline and Mild Hypertension* – in „Frontiers in Hypertension Research" – Springer Verlag, Berlin, 1980.
28. HENNESSY J.F., PATRICK O.B. *Racial diferences in intact erythrocyte ion transport.* Ann Clin. Lab. Sci., 12, 35–41, 1982.
29. HOUSTON M.O. *New insights and new approaches for the treatment of esential hypertension: selection of therapy based on coronary heart disease risk factory analysis, hemodynamic profiles, quality of life and subset of hypertension.* Am. Heart J., 117, 911–951, 1989.
30. HULLEY S.B., FURBERG C.D., GURLAND B. *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP); Antihypertensive efficacy of chlortalidone.* Am. J. Cardiol. 56, 913–920, 1985.
31. *Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group: The effect of antihypertensive drug treatment an mortality in the presence of resting electrocardiographic abnormalities at baseline:* The HDFP experience Circulation, 70, 996–1003, 1984.
32. JAMES M.A., JONES J.V. – *Ventricular arrhythmia in untreated newey presenting hypertensive patients compared with a matched normal population.* J. Hypertens. 7, 409–415, 1989.
33. *The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.* The 1988 report of the Joint National Committee an Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Intern. Med., 148, 1023–1038, 1988.
34. Kannel W: *Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology.* Am. J. Coll. Cardiol. 15, 206–218, 1990.
35. KOREN M., CASELE P. *Left ventricular geometry and cardiac risk factors define high and low risk subgroups among essential hypertension.* Am. J. Coll. Cardiol. 15, 11A, 1990.
36. LEARY W.P., MAHARAJ B. *Comparison of felodipine and hydrochlorothiazide for the treatment of mild to moderate hypertension in black africans.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 15 (suppl. IV), 91–93, 1990.
37. LEVY D. GARRISON D., SAVAG W.B., KANNEL W.P. *Prognostic implication of echographical determined left ventricular mass in the Framingham heart study.* N. Engl. J. Med. 322, 156–1566, 1990.
38. LICHTLEN P.R., HUGENHOLTZ P.G., RAFF LENBEUL W. *Retardation of the angiographic progression of coronary artery disease in man by the calcium channel blocker; Nifedipine – Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy* (INTACT) Lancet. 335, 1109–1113, 1990.
39. LITHELL H. *Metabolic effects of antihypertension drugs interacting with the sympathetic nervous system.* Europ. Heart J. 13 suppl. A. 53–57, 1998.
40. LONG C., ORDAHL C. L_1 *Adrenergic receptor stimulation of sarcomeric activ isogene transcription in hypertrophy on cultured rat heart muscose cells.* J. Clin. Invest. 83, 1078–1081, 1989.
41. LORELL B.H. GROSSMAN W. *Cardiac Hypertrophy – the consequences for diastole.* Am. J. Coll. Cardiol. 9, 1189–1193, 1987.
42. MESSERLI F.H., KETETHUT R. *Left ventricular hypertrophy: An independent risk factor.* J. Cardiovascular Pfarmacology. (17) Suppl. (4) 59-s 67, 1991.
43. MESSERLY F., SORIA F. *Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy ventricular ectopy and Sudden Death* Am. J. Medicine 93, 21-s, 1992.

44. MILLARE C.M., BISHOP C.N., RAFTERY E.B. *Circadian variation of blood-pressure* Lancet, 795–797, 1988.
45. The MRFIT *Research Group risk factor change and mortallity* - JAMA, 248, 1465–1468, 1982.
46. NACHASIMA J., FOVAD F.M., TARAZI F. *Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril.* Am. J. Cardiology, 53, 1044–1009, 1984.
47. NAYLER W.G., *Vascular injury: mechanism and manifestations.* Am. J. Med. 90 (suppl. 4B) 4B 8s–4B13s, 1991.
48. PEARSON A.C., GUDIPATI C., NAGELHOUT C. *Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in elderly subjects with isolated systolic hypertension.* Am. J. Coll. Cardiologi 17, 422–430, 1991.
49. PERLOFF D., SOKOLOW M., CODWAN R. *Valeur pronostique dela pression arterielle mesurée en ambulatoire.* – JAMA suppl. 8, 74, 23–33, 1983.
50. PHILLIPS R.A., COPLAN N.L., KRAKOPFF L.R. – *Doppler echocardiographic analisis of left ventricular filling in treated hypertensive patients.* Am. J. Coll. Cardiol. 9, 317–322, 1987.
51. RAHIM I.M., ELSAID M.M., ALI M.M. *Effectiveness and saffety of Captopril in Sudanese hypertensive patients.* J. Hum. hypertension, 4, 168–170, 1990.
52. SAVAGE D., LEVY D. *Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity.* Am. J. Cardiol. 65, 371–377, 1990.
53. SCHOENBERGER J.A. *Epidemiology and evaluation steps toward hypertension treatment in the 1990.* Am J. of Med. 90, suppl. 4B –3S -4B7S, 1991.
54. SCHULMAN P.S., WEISS J.L., LEWIS C., GOTTLIE B.O. *The efects of antyhypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients.* N. Engl. J. of Med. 322, 1350–1356, 1990.
55. SHEIBAN I., COVI G., ZENORINI C. *Early regresion of left ventricular diastolye abnormalities in hypertensive patient treated with Nifedipine.* Cardiovascular Drugs Ther. 4, 283–287, 1990.
56. SMITH V.E., SCHULMAN P., WHITHE W.B., KATZ A. *Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy.* Pathologic hypertrophy Am. J. Coll. Cardiol. 5, 869–874, 1985.
57. SEWALES J.D., BING R.F., HEAGERTY A., POHL J.E. *Treatment of refractory hypertension.* Lancet. 1, 8, 94–896, 1982.
58. TSUTAMOTO T., CANAMORY T., KINOSCHITA M. *Plasma endotelyn – 1 concentration as a prognosis predictor in patients with heart failure* – Circulation II (abst.) 470, 84, 1991.
59. VERDECHIA P., SCHILLACI S. *Circadian blood pressure changes in left ventricular hypertrophy in essential hypertension.* Circulation, 81, 528–536, 1990.
60. VERIAVA J., DUTOIT E., LAWLEY C. G., MILNE F.J. *Hypertension as a cause of end stage renal failure in South Africa.* J. Hum. Hypertension, 4, 379–383, 1990.
61. WEBER K.T., BRILA C.G. *Pathologic hypertrophy and the cardiac interstitium.* Circulation, 83, 1849 1865, 1991.
62. JANAGISAWA M., KURIHARA H., KIMURA S. *A Novel potent vasocontrictor peptidic produced by vascular endotelial cells.* Nature, 332, 411–415, 1988.

BOLI DE NUTRIȚIE
ȘI METABOLISM

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPIA DIABETULUI ZAHARAT

Conf. dr. VIOREL ȘERBAN,
Dr. DANA DABELEA,
Clinica III Medicală –
Nutriție și boli metabolice,
U.M.F. Timișoara.

I. INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ) este definit ca un sindrom extrem de heterogen din punct de vedere clinic și etiopatogenic și caracterizat prin hiperglicemie cu sau fără manifestări clinice, datorat scăderii producției de insulină sau perturbării acțiunii sale. El reprezintă o stare patologică gravă prin consecințele sale acute (coma cetoacidozică, în special) și cronice (microangiopatia, macroangiopatia, neuropatia) ce contribuie la reducerea duratei vieții și la scăderea calității acesteia.

Acestea sînt motivele pentru care DZ implică obligativitatea unei terapii eficiente, cu scopul ideal al obținerii unui echilibru glicemic perfect pe o perioadă cît mai lungă de timp, dacă este posibil pentru întreaga viață.

Se pun însă două întrebări esențiale și anume:

– Este hiperglicemia singurul, sau cel puțin cel mai important factor în apariția complicațiilor cronice și deci, normoglicemia, chiar permanentă, atrage după sine evitarea acestora cu consecințe care decurg de aici?

– Există astăzi, în general, o terapie foarte eficientă măcar în majoritatea cazurilor de DZ?

Dacă răspunsul la prima chestiune nu este simplu și de aceea vom încerca să aducem cîteva detalii și să propunem unele concluzii, lăsînd loc și multor discuții, la cea de-a doua el pare mai degrabă negativ, obiectivul terapiei, euglicemia, fiind îndeplinit la prea puțini bolnavi în comparație cu idealul, în cvasitotalitatea lor.

De aici decurg în mod obligatoriu alte două noțiuni:

a) permanenta încercare de a ameliora tratamentul prin utilizarea de noi medicamente, prin folosirea celor cunoscute, în noi strategii și prin educația intensă a diabeticului în scopul colaborării în stabilirea celor mai eficiente scheme și doze;

b) necesitatea unui optimism ponderat (și nicidecum pesimism) în sensul posibilității că, pe baza cunoștințelor și mijloacelor actuale, se pot obține, dacă nu rezultate ideale, în orice caz, cu mult mai mult decît se realizează în prezent.

II. ROLUL HIPERGLICEMIEI ÎN DEZVOLTAREA COMPLICAȚIILOR CRONICE ALE DZ (86, 105)

Cele mai noi şi mai logice direcții de acțiune, împotriva DZ, sînt cuprinse în Declarația de la St. Vincent (Italia) şi în programul său de acțiune, elaborat sub egida Biroului pentru Europa al O.M.S. şi al Federației Internaționale de Diabet (I.D.F.) în 1989 (105). Acest document analizează, între altele, principalele inconveniente provocate de DZ şi propune nu numai obligativitatea combaterii lor, ci şi mijloacele prin care acest deziderat se poate realiza, între care controlul (şi autocontrolul) glicemic, reprezintă, alături de diagnosticul precoce, principalele măsuri de profilaxie secundară (86).

În ceea ce priveşte rolul hiperglicemiei în apariția complicațiilor specifice DZ (retinopatia, nefropatia şi neuropatia), el este cert din moment ce acestea nu apar decît la diabetici, dar nu este singurul factor, de vreme ce la bolnavii cu hiperglicemie de aceeaşi anvergură şi de aceeaşi durată, la unii apar, iar la alții nu. Dacă apar au, de obicei, severități deosebite. Vom încerca totuşi să argumentăm, cel puțin în parte, relația dintre hiperglicemie şi complicațiile acestei heterogene stări patologice, pentru a ilustra logica obligativității tratamentului.

Referitor la *retinopatia diabetică* (RD), există foarte multe date, începînd încă din anii '60, care sugerează corelația între *hiperglicemie* şi frecvența, severitatea şi/sau rata progresiunii sale. Acestea au fost confirmate de publicații mai recente, care folosesc hemoglobina glicozilată (HbAl) ca indicator al echilibrului glicemic şi metode moderne de apreciere a R.D. (Doft 1984, Klein 1984 şi 1987, Rand şi colab. 1985, Burger şi colab.1986, Weher şi colab. 1986, Groop şi colab. 1986, Tenscher şi colab. 1988, citați de 86). Există, de asemenea, o relație clară între *durata şi severitatea dezechilibrului glicemic* şi consecințele sale retiniene, stabilită atît la om, cît şi la animalele de experiență (studiul lui Pirart, citat de 86).

S-a pus apoi întrebarea dacă instituirea unui *control glicemic* foarte bun poate influența dezvoltarea complicațiilor. Mai multe studii au căutat să ofere răspuns folosind metoda randomizării pentru a aprecia influența controlului glicemic asupra RD, comparînd bolnavi supuşi tratamentului insulinic intensiv (infuzie subcutanată) cu pacienți tratați convențional (Steno-Study Group, Kroc Collaborative Multicenter, Studiul Oslo, Studiul Aarhus, citați de 86). Cu excepția studiului Aarhus, în mod surprinzător, toate au relatat o deteriorare tranzitorie a RD, o dată cu obținerea unui control glicemic mai bun, cu ameliorarea ulterioară (după 2 ani).

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) (citat de 86) este un studiu clinic multicentric, randomizat, prospectiv, în curs de desfăşurare. El îşi propune să urmărească 1400 subiecți cel puțin cinci ani sau pînă la opt-zece ani. Studiul a fost conceput pentru a furniza dovezi ferme care:

a) să confirme sau să infirme ipoteza că un control glicemic riguros scade riscul complicațiilor;

b) să răspundă şi la întrebarea cît de devreme trebuie instituit controlul glicemic strict pentru a preveni apariția complicațiilor.

DCCT caută rezolvarea prin folosirea a două grupuri de subiecți:

– un grup de prevenţie primară (fără retinopatie) şi
– unul de prevenţie secundară (subiecţi cu retinopatie la începutul studiului).

Deşi rezultatele sînt aşteptate cu interes, există date experimentale (Engerman şi Kern, citaţi de 86) care sugerează că instituirea controlului glicemic strict trebuie realizată încă de la debútul bolii pentru prevenirea complicaţiilor.

Unul din primele studii importante care leagă controlul glicemic de *nefropatia diabetică* (ND) este studiul din Malmö (citat de 86). Studiile lui Pirart demonstrează că incidenţa nefropatiei diabetice este legată de durata diabetului şi de controlul glicemic. Unele studii epidemiologice au demonstrat că un control deficitar se asociază cu progresiunea mai rapidă a ND şi cu un prognostic mai nefavorabil. Totuşi, de ce 2/3 din diabeticii de tip I cu o vechime mare a bolii nu dezvoltă ND? Un factor al apariţiei acestei complicaţii ar putea fi efectul cumulativ al riscului genetic pentru hipertensiunea arterială. Supoziţia poate fi susţinută, între altele, de constatarea la aceşti subiecţi a unor rate mai mari ale contratransportului sodiu-litiu în eritrocit.

Se poate concluziona că apariţia şi progresiunea ND este determinată multifactorial, influenţa factorului genetic părînd extrem de importantă. Pe de altă parte, începînd de la sfîrşitul anilor '70, multe studii au căutat să cerceteze influenţa ameliorării controlului glicemic asupra funcţiei renale. Numeroase grupuri de studiu (Steno Study Group, studiul Oslo, studiul de la Guy's Hospital, citaţi de 86), arată că există o fază iniţială a nefropatiei în care optimizarea controlului glicemic poate fi utilă, normalizînd chiar microalbuminuria, dar mai tardiv în evoluţie el nu mai influenţează regresiunea leziunilor renale.

Aceeaşi relaţie cu *durata* diabetului şi cu *gradul controlului* se găseşte şi în cazul neuropatiei diabetice.

În concluzie, deşi mai sînt necesare studii, legătura între hiperglicemie şi complicaţiile specifice DZ este evidentă în foarte multe situaţii, de unde derivă logic necesitatea normoglicemiei.

III. TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Scopul acestui capitol este o succintă punere la punct a stadiului actual al arsenalului terapeutic, a aspectelor moderne şi a direcţiilor de cercetare în care se speră în achiziţii spectaculoase: 1) alimentaţia dietetică; 2) insulinoterapia; 3) medicaţia orală; 4) perspective terapeutice moderne: transplantul şi grefa de pancreas, imunoterapia; 5) educaţia şi autocontrolul diabeticului.

1. ALIMENTAŢIA DIETETICĂ A DZ

Dieta reprezintă şi astăzi un mijloc terapeutic indispensabil, şi adesea unic pentru realizarea unui control metabolic optim în toate tipurile de DZ (6, 8, 42, 47, 62, 72, 74). Acest obiectiv este realizat prin măsuri diferite, în funcţie de tipul de boală. Astfel, în diabetul insulinodependent (DID), de importanţă majoră sînt:

a) compoziția dietei, în special, în ceea ce privește glucidele, și
b) stabilizarea unei relații optime între orarul injecțiilor de insulină pe de o parte și orarul și cantitatea constantă de glucide ale aceleiași mese în zilele consecutive.
În schimb, în diabetul zaharat neinsulinodependent (DNID), scăderea în greutate a obezilor este mijlocul principal de obținere al controlului glicemic.
Principiile generale ale alimentației dietetice sînt cele propuse de către Asociația Americană de Diabet în 1979 (2, 3), asemănătoare cu acelea ale Asociației Britanice de Diabet (18) și care sînt larg acceptate:
a) obținerea și menținerea greutății corporale ideale;
b) proporția de glucide: 50–60% din necesarul caloric;
c) ingestia unei cantități importante de fibre alimentare (20–40 g/zi);
d) restricția consumului de zaharoză, admisă totuși de către unii în cantități mici și numai în cursul prînzurilor mixte;
e) acceptarea utilizării altor edulcorante;
f) limitarea aportului proteic la 0,8 g/kg/zi;
g) limitarea cantității de lipide la mai puțin de 30% din totalul caloric, cu proporție egală de acizi grași saturați, mononesaturați și polinesaturați (10 %) și cu ingestie de colesterol mai mică de 300 mg/zi;
h) restricția sodică la aproximativ 1 g/1000 calorii.

Glucidele

Din punct de vedere *cantitativ*, concepția tradițională privind glucidele se rezuma la o restricție de diferite grade, ceea ce conducea la diete dezechilibrate și chiar nocive prin conținutul exagerat în lipide și proteine. Proporția medie a glucidelor în alimentația diabeticului este de 55 % și poate fi chiar de 60% din totalul caloric.

Din foarte multe rezultate publicate reiese că dietele bogate în glucide au efecte favorabile asupra controlului metabolic dacă se asociază și cu ingestia unei cantități crescute de fibre alimentare, atît în DID cît și DNID (2, 3, 16, 18, 20, 22, 40, 42, 61). Mecanismele prin care pot fi obținute asemenea efecte terapeutice sînt încă discutate: inducția unor enzime hepatice și gastro-intestinale care reglează metabolismul glucozei, sau creșterea metabolizării glucozei la nivel post receptor (Brunzell și colab. 1974, respectiv Kolterman și colab. 1979, citați de 42).

În ceea ce privesc aspectele *calitative* ale glucidelor ingerate, în mod clasic s-a indicat ca diabeticii să nu consume glucide simple (mono și oligozaharide) și au fost încurajați să prefere glucidele complexe (polizaharidele), motivația fiind aceea că prima categorie este rapid absorbită și induce o hiperglicemie postprandială mai marcată decît cea de-a doua, care se absoarbe lent și în consecință determină creșteri glicemice moderate.

Gîndirea clinică a fost dominată multă vreme de ideea conform căreia cantități echicalorice de orice tip de glucide complexe produc cantități egale de unități de bază (mono- și dizaharide), astfel încît s-a presupus că din cantități izocalorice de alimente ce conțin polizaharide, survin modificări identice ale glicemiei. Argumentul esențial a fost furnizat pentru prima dată de către David Jekins, care a comparat răspunsul glicemic postprandial (la una și două ore) indus de cantități echiglucidice (50 g) din

alimente diverse, de fapt, un fel de test de toleranță la glucidele din alimente (44, 45). Acest autor și colab. au imaginat indexul glicemic (IG) al alimentelor, definit prin raportul dintre suprafața de sub curba răspunsului glicemic al alimentului testat și suprafața de sub curba răspunsului glicemic al alimentului de referință, adică:

$$IG = \frac{\text{suprafața de sub curba răspunsului glicemic al alimentului testat}}{\text{suprafața de sub curba răspunsului glicemic al alimentului de referință}} \times 100$$

Inițial, Jenkins și colab. au folosit ca „aliment de referință" glucoza, dar ulterior aceasta a fost înlocuită cu pîinea albă, valoarea indexului fiind considerată 100.

Tabelul următor redă efectul hiperglicemiant al unor alimente, în funcție de IG (8).

Tabelul I

Pîine:	– Pîine albă	100
	– Pîine integrală	99
Cereale:	– Orez alb	83
	– Spaghetti și alte paste făinoase	66
Vegetale:	– Cartofi uscați	116
	– Cartofi noi, fierți	81
	– Cartofi fripți	135
Leguminoase:	– Fasoale boabe	60
	– Mazăre verde	56
	– Linte verde	43
Fructe:	– Mere	53
	– Banane	79
	– Grapefruit	36
	– Struguri	62
	– Portocale	66
Zaharuri:	– Glucoză	138
	– Zahăr	86
	– Fructoză	30
Lactate:	– Lapte ecremat	46
	– Iaurt	52
	– Înghețată	52

Deși nu există încă suficiente date, unii autori au arătat că IG scade prin încorporarea alimentelor în prînzuri mixte, datorită efectelor proteinelor și lipidelor asupra răspunsului glicemic (Hollenbeck, Coulston citați de 16, 22), de unde reiese că importanța sa, deși este logică (27), este relativă.

Privitor la consumul de zahăr, o multitudine de cercetători au ajuns la concluzia că dacă este utilizat în cantități mici, în prînzuri mixte, la diabeticii bine controlați, nu are efect hiperglicemiant mai important decît cantități echivalente de alte glucide alimentare (2, 3, 7, 17, 20, 24, 29, 30, 44, 45, 69, 91, 93). În ceea ce ne privește, experiența practică ne-a dovedit că este mai bine ca acesta să nu fie permis, deoarece oricărui bolnav îi este greu să-și limiteze cantitatea ingerată sau s-o integreze întotdeauna în prînzuri combinate.

Lipidele

În prezent se recomandă ca acestea să reprezinte mai puţin de 30% din aportul caloric, avînd în vedere relaţia lor cu creşterea morbidităţii prin arterioscleroză, observată în DZ.

Din punct de vedere *calitativ* principala necesitate este reducerea acizilor graşi saturaţi (AGS) la mai puţin de 10% (1/3), pe baza studiilor epidemiologice, care arată că incidenţa cardiopatiei ischemice la diabetici şi nediabetici este mai mică în populaţiile care consumă cantităţi mici de AGS. O astfel de conduită reduce nivelul colesterolului din LDL.

Pe lîngă aceasta se indică creşterea ingestiei de acizi graşi mononesaturaţi (AGMN), şi polinesaturaţi (AGPN) la cel puţin 10% din raţia lipidică.

Studiile privind rolul AGPN au devenit interesante după ce Keys (citat de 62) a observat în 1985, că populaţia insulei Creta, deşi utilizează o dietă bogată în lipide şi AGMN şi săracă în AGPN, are o surprinzător de mică incidenţă a cardiopatiei ischemice. Aceste observaţii susţin rolul favorabil al AGMN (acidul eicosapentanoic, în special) care previn cardiopatia ischemică, scad LDLc şi trigliceridele plasmatice şi nu reduc colesterolul din HDL. Sursa principală de AGMN este uleiul de peşte (acizi graşi omega 3-mononesaturaţi). Există însă unele indicii că în DNID, efectul acestuia de scădere a trigliceridelor plasmatice este contrabalansat de efectele adverse asupra glucozei sanguine şi a LDL colesterolului (Hendra, Mori, Verdy citaţi de 61), astfel încît nu este recomandată suplimentarea sistematică a aportului de acizi omega 3 mononesaturaţi la pacienţi cu DNID (Axelrod citat de 16).

Cantitatea de colesterol trebuie redusă sub 300 mg/zi la toţi diabeticii (Connors, 1984, citat de 6).

Proteinele

În prezent se consideră că la adult, o cantitate de 0,8 g/kg/zi este suficientă şi asigură o balanţă azotată echilibrată, cu condiţia ca o proporţie de 50–60% să fie de provenienţă animală. O dietă cu conţinut proteic redus se pare că ar diminua proteinuria şi ar încetini deteriorarea funcţiei renale la pacienţii cu DID şi nefropatie diabetică (Bending, Viberti, Valker citaţi de 16). În insuficienţa renală se efectuează corecţia corespunzătoare funcţiei restante şi suplimentarea în aminoacizi esenţiali.

La copiii cu DID creşterea şi maturizarea este asigurată de o raţie de 1,3–1,5 g/kg/zi.

Fibrele alimentare

Îndeosebi cele solubile în apă (gumele, pectinele, cîteva hemiceluloze) au un rol favorabil asupra controlului metabolic al DZ (5, 30, 49, 64).

Numeroase studii recente au arătat că adăugarea în dietă a unor tipuri de fibre alimentare solubile poate duce la o reducere semnificativă a glicemiei postprandiale

şi a insulinemiei în DNID (Horowitz citat de 61). Alimentele cu conţinut mare în fibre sînt fructele, legumele, cerealele, fasolea, mazărea uscată.

Edulcorantele

Se divid după provenienţa lor în două categorii:

a) N a t u r a l e:

Fructoza se foloseşte în doze moderate 30–40 g/zi (74) şi numai în DZ bine echilibrat (1, 8). La bolnavii cu control nesatisfăcător fructoza trece în glucoză şi exagerează hiperglicemia postprandială, pe cînd la cei echilibraţi predomină celelalte căi de metabolism (fosforilare, transformare în glicogen, trigliceride) şi creşterea glicemiei este nesemnificativă.

Sorbitolul este mai puţin absorbabil, putînd induce diaree, iar *Xylitolul* se pare că reduce şi frecvenţa cariilor dentare.

b) S i n t e t i c e:

Zaharina este indicată de O.M.S. în doză maximă de 4 mg/kg/zi, *ciclamaţii*, ca şi zaharina nu au putere calorică, în schimb *aspartamul* eliberează acelaşi număr de calorii ca şi zahărul.

ALTE PROBLEME DE DIETĂ

Sodiul, important în geneza hipertensiunii arteriale, trebuie folosit în cantităţi mici (maxim 5–6 g/zi NaCl).

Magneziul a fost găsit diminuat în eritrocitele bolnavilor cu DNID, probabil atît datorită pierderilor urinare, cît şi insulino-rezistenţei (Paolisso citat de 61). Observaţii recente sugerează că suplimentarea magneziului în dietă poate contribui la îmbunătăţirea răspunsului insular şi a acţiunii insulinei, în DNID (Paolisso citat de 61).

Numărul meselor este important pentru toţi diabeticii, dar mai ales pentru DID, la care sînt necesare 5–7 mese la ore fixe şi cu acelaşi conţinut glucidic la o anumită oră, pentru prevenirea hipoglicemiilor.

2. TRATAMENTUL INSULINIC

După şapte decenii de la introducerea insulinei în terapia DZ, normoglicemia permanentă rămîne încă un deziderat, acest hormon transformînd DID dintr-o boală fatală într-una cu evoluţie îndelungată, cu preţul reducerii frecvente a speranţei de viaţă şi a calităţii acesteia (65, 70).

Obiectivele insulinoterapiei

În mod ideal, tratamentul cu insulină trebuie să contribuie decisiv la obţinerea normoglicemiei de durată în DID sau DNID, obiectiv atins, din păcate, doar arareori. Se impune totuşi individualizarea obiectivului insulinoterapiei în funcţie de:

a) existenţa complicaţiilor (microangiopatia clinică şi macroangiopatia nu se mai ameliorează în condiţiile normoglicemiei);

b) vîrstă;

c) nivelul de educație a pacientului.

Criteriile de evaluare a gradului de control se pot sistematiza în funcție de durata de timp pe care o validează.

a) *Criterii pentru foarte scurtă durată*: (maxim 24 ore) glicemia á jeun, glicemia postprandială, glicozuria pe 24 ore, profilul glicemic.

b) *Criterii pentru scurtă durată* (1–2 săptămîni): dozarea fructozaminei.

c) *Criterii pentru durata medie* (4–8 săptămîni): dozarea HbAl și HbAlc (hemoglobinei glicozilate).

Nu există pînă în prezent metode de evaluare a eficienței terapeutice pentru o durată și mai mare de timp.

După Saudek (83), controlul metabolic are 4 trepte.

Tabelul 2

Criterii de control ale DZ (83)

Controlul	A jeun și preprandial (mg %)	La 1 h după masă (mg %)	Hb glicozilată (%)
Excelent	70–120	100–140	<7,5
Bun	121–140	141–160	7, 6–9
Satisfăcător	141–160	161–200	9,1–11
Rău	>160	>200	>11

Preparate insulinice utilizate

Insulinele comerciale diferă între ele prin origine, puritate, concentrație și durata de acțiune.

Tabelul 3

Variabilitatea preparatelor de insulină (83)

Originea (specia)	a) Porcină
	b) Bovină
	c) Umană
Puritatea	Standard (contaminarea mai mică de 25 ppm)
	Purificată (contaminarea mai mică de 10 ppm)
Concentrația	500 u/ml (U-500)
	100 u/ml (U-100)
	80 u/ml (U-80)
	40 u/ml (U-40)

Dintre insulinele animale, cea mai apropiată ca structură de insulina umană este cea porcină (diferă printr-un singur aminoacid). Insulina umană (produsă prin semisinteză și prin inginerie genetică) a reprezentat o speranță de rezolvare a problemelor legate de antigenitatea insulinelor animale. În prezent se consideră că efectul său hipoglicemiant este egal cu cel al insulinelor animale (19, 41, 53) și există chiar și o anti-

genitate evidentă rareori şi care se dezvoltă în cîteva zile (36, 71, 83). Indicațiile insulinei umane sînt deci limitate la următoarele categorii de pacienți (23, 83).

- DID nou diagnosticat, încă netratat cu insulină animală;
- alergie localizată sau generalizată la insulina animală;
- insulinorezistență marcată (>200 UI/zi);
- insulinoterapie tranzitorie (sarcină, intervenții chirurgicale, infecții).

Purificarea înaltă a preparatelor de insulină reprezintă un succes terapeutic real, deoarece eliminarea substanțelor contaminate din insulina animală i-a redus mult antigenitatea. Din punct de vedere al gradului de puritate, insulinele pot fi standard şi înalt purificate (insulinele monocomponente MC).

În funcție de durata de acțiune insulinele se clasifică în (97):

Insuline cu acțiune rapidă: administrate subcutanat îşi încep acțiunea în primele 30 de minute, au o acțiune maximă după 2–4 ore şi îşi epuizează acțiunea după 5–8 ore.

Insulinele cu acțiune intermediară: intră în acțiune după 1–2 ore, ating un maxim între 3–12 ore şi se epuizează după 12–24 ore.

Insulinele cu acțiune lentă: îşi încep acțiunea după 2–3 ore, au maximum de acțiune după 8–16 ore şi se epuizează după 24–36 ore.

Tabelul 4

Preparate de insulină (97)

Preparatul	Firma producătoare	Începutul acțiunii (ore)	Maximum (ore)	Durata (ore)	Calea de administrare
		Acțiune rapidă			
Actrapid MC (porcină)	Novo	1/2	2– 3	6– 7	sc iv
Iletin I, II (bovină, porcină)	Eli Lilly	1/4	2– 3	5– 7	sc iv
Actrapid (umană)	Novo	1/2	2– 3	6– 7	sc iv
Humulin (umană)	Eli Lilly	1/2	2– 3	6– 7	sc iv
		Acțiune intermediară			
Insulina semilente MC (porcină)	Novo	1	5– 7	12–16	sc
N.P.H. Iletin I, II (porcină)	Eli Lilly	2	6–12	18–24	sc
N.P.H. Insulin (porcină)	Novo Nordisk	2	6–12	18–24	sc
Humulin N (umană)	Eli Lilly	2	6–12	18–24	sc
Rapitard MC	Novo	1	3–12	16–22	sc
		Acțiune lentă şi ultralentă			
Monotard MC (porcină)	Novo	2	7–15	22	sc
Lente MC (porcină)	Novo	2	7–15	24	sc
Lente Iletin I, II (porcină)	Eli Lilly	2	8–16	24	sc
Humulină L (umană)	Eli Lilly	2	8–12	24	sc
Ultralente MC	Novo	3	9–36	42	sc

N.P.H. = Neutral Protamin-Hagedorn (adăugarea protaminei prelungeşte acțiunea insulinei)

STRATEGIILE TRATAMENTULUI INSULINIC

1. *Tratamentul convențional clasic* (97) constă în insulinoterapia realizată în 1–3 prize de insulină cu acțiune lentă, intermediară sau rapidă. Aceasta conduce, de regulă la obținerea unui control adesea nesatisfăcător, deși utilizează algoritmuri multiple:
a) trei injecții de insulină cu acțiune rapidă la interval de 8 ore;
b) două injecții la interval de 12 ore de insulină cu acțiune intermediară;
c) o singură injecție de insulină cu acțiune prelungită (dimineața sau prînz);
d) asocierea de insulină rapidă și lentă administrate împreună dimineața;
e) asocierea de insulină rapidă și intermediară dimineața și seara;
f) asocierea de insulină rapidă și intermediară dimineața plus intermediară seara.
2. *Tratamentul convențional intensiv* este fundamentat pe realizarea unei insulinemii bazale (de către insulinele cu acțiune prelungită) la care se adaugă mai multe injecții de insulină rapidă administrate preprandial, totul sub un autocontrol susținut. În 1983 Schade și colab. (citați de 15) au postulat patru strategii posibile ale tratamentului convențional intensiv.

Tabelul 5

Tratamentul convențional intensiv

Strategia	Dimineața	Prînz	Seara	Înainte de culcare (ora 22)
Tip A	Insulină cu acțiune lentă sau intermediară + rapidă (IL sau II+IR)	–	Insulină cu acțiune lentă sau intermediară+rapidă (IL sau II+IR)	
Tip B	Idem	–	IR	IR sau II
Tip C	Idem	IR	IR	IR sau II
Tip D	IR	IR	IR	Insulină cu acțiune ultralentă IU

Alte modele de terapie intensivă sînt cele din tabelul următor, propuse de Nathan (70).

Tabelul 6

Strategii ale tratamentului convențional intensiv (70)

Strategia	Dimineața	Prînz	Seara	Înainte de culcare (ora 22)
1	II+IR	–	II+IR	II
2	R	R	R	II

În scopul reducerii dezavantajelor legate de necesitatea administrării asocierilor de insulină au fost produse, mai recent, *preparate de insulină mixte* (premixed insuline), care conțin amestecuri gata fabricate de insulină umană rapidă și intermediară în diferite proporții. Profilul lor de acțiune este bifazic și sînt mult mai ușor de întrebuințat de către pacienți, fie sub forma fiolelor, fie sub forma cartușelor (penfil) pentru stilourile de insulină. Așa sînt produsele firmei Novo Nordisk denumite Mixtard: 10 (10% insulină intermediară, 90 % insulină isophane NPH), 20, 30, 40, 50 la care debutul acțiunii este la o jumătate de oră, efectul maxim se obține după 2–8 ore, epui-

zarea acțiunii survenind la 24 ore. Firma Eli Lilly produce preparatele mixte numite Humulin Ml, M2, M3, M4, cifra reprezentînd procentul de insulină rapidă din amestec (10%, 20% etc.). Ele intră în acțiune după 30 de minute, au un vîrf după 1–8 ore și își încetează efectul după 14–16 ore.

Handicapul injecțiilor repetate poate fi micșorat într-o oarecare măsură prin utilizarea stiloului de insulină, cu ajutorul căruia se reduce numărul de manipulări (25, 29, 75, 99).

Deși este preferabil în toate cazurile, tratamentul intensiv prin injecțiile multiple nu imită perfect secreția fiziologică de insulină. Ingestia alimentară, la subiecții normali duce la o creștere rapidă a insulinemiei cu maximum la 30–60 de minute și o revenire la valorile bazale după 4–5 ore (Eaton, Genuth, citați de 102). În schimb, după administrarea subcutanată de insulină rapidă înaintea unui prînz, apare o creștere mai lentă a insulinemiei, cu un vîrf de concentrație mai mic și mai tardiv, după 90–120 minute și care se menține anormal crescută 3–5 ore după injecție (Skyler, Owens citați de 102).

Astfel folosind preparatele de insulină rapidă obișnuite, insulina circulantă, se găsește la un nivel insuficient imediat după ingestia alimentară, cu posibilitatea unei hiperglicemii postprandiale. În schimb ea rămîne crescută între mese, expunînd pacientul la riscul unei hipoglicemii tardive (101). Insulina solubilă este un hexamer. După injectare ea disociază în mono și dimeri. Întîrzierea inițială a absorbției sale a fost atribuită vitezei acestei disocieri. S-a urmărit producerea unei insuline monomerice cu proprietăți biologice și farmacocinetice similare răspunsului insulinemic fiziologic postprandial.

Există astăzi mai mulți *analogi de insulină rapidă* (101, 102) obținuți prin substituția unor aminoacizi din structura insulinei cristaline, dintre care cei mai studiați sînt: INA X2 (produs printr-o dublă înlocuire a aminoacizilor din poziția 9 și 27 a lanțului beta); INA X10 (sediul substituției B10) și INA X14 (B28), toți propuși de laboratoarele Novo Nordisk (101). În comparație cu insulina Actrapid umană ei prezintă o viteză de absorbție de două ori mai rapidă, un vîrf al insulinemiei mai mare și o revenire la valorile bazale, de asemenea, de două ori mai rapidă (101). Efectele administrării acestor preparate înaintea unui prînz test, se apropie de cele ale răspunsului insulinemic fiziologic postprandial.

Insulina are capacitatea bine cunoscută de a cristaliza, proprietate care servește la elaborarea mai multor preparate de insulină cu durată lungă de acțiune. După administrarea subcutanată a unei suspensii de insulină cristalizată, disocierea cristalelor este lentă, dar variabilă de la o zi la alta și de la un subiect la altul. De aceea, a fost concepută o altă metodă de prelungire a acțiunii insulinei. Ea constă dintr-o modificare a încărcăturii electrice a moleculei prin substituția unor aminoacizi, obținîndu-se astfel *analogi de insulină cu acțiune prelungită* (101). În același timp s-a demonstrat dependența cristalizării analogului de insulină de *p*H-ul fiziologic, de sediul și natura substituției (Hansen citat de 101). La *p*H-ul fiziologic sarcina electrică netă a moleculei de insulină este –2, iar punctul izoelectric este definit ca fiind *p*H-ul la care o proteină are o sarcină electrică nulă. Pentru a aduce punctul izoelectric la *p*H-ul fiziologic trebuie deci, introduse 2 sarcini pozitive (Markussen citat de 101).

Sarcina netă fiind anulată, molecula devine hidrofilă și cristalizează. Prin substituirea tirozinei din poziția 27 a lanțului B cu arginină (B27 Thr → Arg), combinată cu amidarea extremității C terminale a lanțului B (B30 Thr → NH2), se obține o insu-

lină solubilă la *p*H ușor acid, dar instabilă. Prin înlocuirea ulterioară a asparaginei cu glicina în poziția 21 a lanțului A (A21 Asp → Gly) se obține o insulină foarte stabilă. Analogul astfel obținut, A21 Gly, B27 Arg, B30 Thr–NH2 (Novo Sol Basal) este solubil la *p*H ușor acid, mult mai stabil decît insulina umană de origine la *p*H neutru, și eficient biologic (101). După administrarea subcutanată Novo Sol Basol este mobilizat rapid, dar cristalizează repede pe măsură ce soluția atinge *p*H-ul fiziologic, astfel încît absorbția este mult încetinită. În același mod acționează și alți analogi: AoArg, B30 Thr–NH2 sau diArg (31–32), acesta din urmă produs de laboratoarele Hoechst (101).

Comparînd efectele produsului Novo Sol Basal cu cele ale preparatului Ultratard umană în experiențele pe animale, Houggard (citat de 101) a arătat că analogul de insulină are avantajul unei cinetici de dispariție mult mai reproductibilă de la o zi la alta (coeficienți de variație 25% față de 50%). Studii clinice (Jorgensen citat de 101) cu Novo Sol Basal administrat timp de 4 săptămîni au arătat că, deși s-a obținut un echilibru glicemic comparabil cu cel realizat cu Ultratard, a fost necesară o cantitate de două ori mai mare de analog față de insulina cu acțiune lentă obișnuită, ceea ce sugerează o eficiență biologică redusă a acestui produs.

3. TRATAMENTUL INTENSIV MODERN

Pancreasul artificial este un aparat imposibil de purtat individual din cauza dimensiunilor sale mari, care realizează concentrații sanguine și tisulare de insulină adecvate nevoilor de fiecare moment ale organismului. Este denumit aparat „cu circuit închis" deoarece eliberarea de insulină (intravenos) este independentă de intervenția omului. Toate etapele sînt automate, inclusiv dozarea glicemiei care dictează cantitatea de insulină și/sau glucoză care trebuie perfuzată în fiecare moment (feed-back). Dificultățile de manevrare fac ca indicațiile pancreasului artificial să fie reduse ca număr și ca durată de folosire (24–48 ore).

Acestea sînt (65, 66): comele hiperglicemice, asistența gravidei în cursul travaliului, determinarea unor profile glicemice și insulinice în diabetul greu de echilibrat, asistență metabolică după intervențiile chirurgicale, hemodializa la diabetici, inducerea fazei de remisiune, evaluarea dozelor de insulină pentru tratamentul convențional.

Pompele de insulină funcționează pe principiul perfuziei continue de insulină, subcutanat, intraperitoneal sau intravenos, cu un debit constant pentru perioadele interprandiale (1 u/oră) și cu eliberări mai mari înaintea meselor (doză preprogramată). Deosebirile esențiale între pompele de insulină și pancreasul artificial sînt: primele sînt portabile, extracorporeale sau implantate și funcționează în „circuit deschis", fiind reglate de glicemiile pe care și le efectuează bolnavul însuși. Indicațiile lor sînt următoarele (25, 56, 65, 92) diabetul „fragil" (brittle diabetes) greu de controlat, sarcina, complicațiile grave ale DID.

Căi rare, neinjectabile ale insulinoterapiei

Aceste metode, cu o eficacitate și utilizare încă foarte reduse, urmăresc fie realizarea unei insulinemii bazale, fie administrarea unor bolusuri periprandiale.

Realizarea unei insulinemii bazale

a) *Implantul subcutanat de insulină* (68) este realizat prin depunerea la acest nivel a unor microsfere ce eliberează insulina cu o rată constantă; modificarea în timp a dozei este, însă, imposibilă.

b) *Minipompele osmotice rectale* sînt incomode, iar biodisponibilitatea insulinei pe cale rectală este de 20 de ori mai mică față de calea injectabilă (Hildebrandt citat de 54).

2. **Realizarea unor bolusuri periprandiale**

a) *administrarea orală*, încercată fără succes datorită proteolizei digestive rapide (Harrison citat de 68).

b) *calea intranazală*, cea mai studiată cale rară de insulinoterapie la om (25, 54, 55, 67, 68, 73, 76, 82) ridică inconvenientul absorbției reduse a insulinei datorită permeabilității mici a mucoasei, agregării insulinei și proteolizei locale.

c) *calea bronșică (inhalatorie)* nu poate fi utilizată datorită biodisponibilității mici a insulinei pe această cale (1%) (103).

d) *iontoforeza* are și ea inconvenientul unei biodisponibilități foarte mici a insulinei.

3. **Medicația antidiabetică orală**

Astăzi, după mai mult de jumătate de secol de cînd efectul său a fost descoperit, medicația antidiabetică orală suscită un interes constant și justificat.

A) DERIVAȚII DE SULFONILUREE (SU)

În funcție de perioada descoperirii lor, SU sînt clasificate în două generații:

a) generația I, apărute înainte de 1970 (Tolbutamid, Clorpropamid, Acetohexamid, Tolazamid), și

b) generația a II-a, după 1970 (Glibenclamid, Glipizid, Gliclazid, Glibornurid, Glisoxepida, Gliquidona). O parte dintre preparate și caracteristicile lor sînt expuse în tabelul următor:

Tabelul 7

Preparate de SU de generația I și a II-a (97)

DCI	Unele preparate	Durata de acțiune (ore)	Doza zilnică uzuală (mg)
Tolbutamida (I)	Tolbutamid, Rastinon, Artosin, Orinase etc.	6–10	1000–2000
Clopropamida (I)	Diabinese, Diabetoral etc.	24–72	100–500
Acetohexamida (I)	Dymelor	8–12	100–1500
Tolazamida (I)	Tolinase, Tolanase	12–18	100–1000
Glibenclamida (II)	Glibenclamid, Glyburide, Euglucon, Benglamid, Daonil etc.	16	2,5–15
Glipizida (II)	Minidiab etc.	12–14	2,5–40
Gliclazida (II)	Diamicron, etc.	6–12	80–240
Glibornurida (II)	Glutril, Gluborid etc.	8–12	12,5–75
Gliquidona (II)	Glurenorm etc.	5–7	15–120
Glisoxepida (II)	Prodiaban etc.	8–24	2–16

Efectul clinic al SU în DNID este scăderea glicemiei, evidentă în comparație cu placebo (35, 96). În aproximativ 20% dintre cazurile de DNID la care se administrează SU, nu se observă vreun efect hipoglicemiant (14, 32, 60), fenomen denumit rezistență primară (primary failure). După Berger (14) și Lebovitz (60) o proporție anuală de 5–10% dintre cei care răspund inițial devin rezistenți (rezistență secundară, secondary failure), astfel încît, după 10 ani de tratament, efectul terapeutic mai este obținut numai la maximum 15% dintre diabetici (chiar la doză maximă) (63). Deși acest fenomen poate fi explicat prin scăderea acțiunii sau creșterea eliminării medicamentelor (48), adesea este vorba numai despre o falsă rezistență secundară indusă de:

a) confuzia în unele cazuri între DNID și DID pe cale de definitivare;
b) scăderea funcției celulelor beta;
c) complianța redusă la dietă;
d) administrarea incorectă (intermitentă) a medicamentului în cauză.

În cazul în care un derivat de SU eșuează (primar sau secundar), de regulă nu se mai încearcă un altul, deoarece numai arareori va fi eficace (14, 26, 31).

Modul de acțiune

În prezent se consideră că acțiunea hipoglicemiantă a SU se datorește următoarelor mecanisme:

a) *Creșterea secreției de insulină (efectul pancreatic)*

Această acțiune a fost evidențiată chiar de către Loubatière și apoi apreciată ca foarte importantă (Hosker și colab., Sonksen și colab., Grant și colab., citați de 58, Jackson citat de 87). SU stimulează eliberarea insulinei nu numai in vivo, ci și in vitro (Grodsky, citat de 10). Efectul major in vivo este acela de a crește sensibilitatea celulei beta la eliberarea insulinei stocate, ca răspuns la stimularea de către glucoză (10). Se pare deci că SU stimulează eliberarea insulinei deja sintetizată, inducînd faza I a secreției de insulină, care la diabetici nu apare imediat după masă, dar fără să influenteze faza a II-a. Mecanismul intim este, cu mare probabilitate, dependent de calciu (Gylfe și colab., citați de 35). Acțiunea betacitotropă a SU ar putea să se deruleze după următoarea secvență: a) legarea de o regiune a membranei plasmatice a celulei beta, b) aceasta induce scăderea permeabilității pentru K^+, ceea ce determină c) depolarizarea membranei cu d) influxul ionilor de calciu prin canalele lente și creșterea concentrației lor intracelulare e) creșterea calciului intracelular și scăderea legării sale de calmodulin induce contracția microfilamentului și mobilizarea granulelor în care este depozitată insulina (Wollheim și colab., citați de 35, Schmidt-Antormachi citat de 10).

În timpul tratamentului cronic cu SU insulinemia bazală și stimulată de glucoză cresc tranzitoriu, revenind, după o perioadă de timp (cîteva luni – 1 an) la valorile dinainte de începerea tratamentului, sau chiar mai mici, cu toate că efectul hipoglicemiant se menține (34). Cauza anulării hipersecreției de insulină pare să fie tocmai scăderea glicemiei indusă de SU și deci, anularea stimulului celulei beta; dacă hiperglicemia apare din nou, secreția de insulină va crește și ea. (Pfeifer și colab. citați de 10, 57). Aceste rezultate susțin în mod indirect efectele extrapancreatice ale acestor droguri.

b) *Acțiunea extrapancreatică* responsabilă de scăderea glicemiei este exercitată în două modalități:

Creșterea activității insulinei la nivelul celulelor care preiau și metabolizează glucoza (mușchi striat, adipocit, ficat) este dovedită. În schimb, sediul acestei ameliorări nu este încă elucidat: la nivelul receptorilor de insulină sau post-receptor.

Lebovitz (57, 60) şi Serano Rios (87) amintesc lucrările lui Beck-Nielsen, Olefski şi Reaven, Feinglos şi Lebovitz care demonstrează în prezenţa SU, o legare crescută a insulinei pe diverse linii celulare: monocite, hepatocite, fibroblaşti. Există însă şi cercetări citate tot de Lebovitz (57, 60) care nu confirmă creşterea numărului de receptori la nivelul ţesuturilor periferice (Vigneri şi colab., Kolterman şi colab.).

În timp ce influenţa SU asupra receptorilor nu este clarificată, există argumente puternice obţinute in vitro în favoarea potenţării acţiunii insulinei la nivel postreceptor. Carpentier şi colab. (citaţi de 58) au demonstrat că cea mai mare parte din glibenclamidă se localizează în citoplasma celulelor beta (72–99%) în asociere cu granulele care conţin insulină, şi numai puţin pe membrana celulară. Studii in vivo, utilizînd clearance-ul metabolic al glucozei şi tehnica clampului euglicemic, au evidenţiat creşterea de către SU a acţiunii insulinei, fără modificarea numărului de receptori, fenomen manifestat prin accelerarea metabolizării glucozei.

Este probabil, deci, că SU cresc acţiunea insulinei prin mecanisme situate distal de legarea acesteia de receptorii săi (post binding step) (10).

Scăderea producţiei hepatice de glucoză de către SU a fost demonstrată în studii pe animal care au arătat că tolbutamida (80) ,dar şi glipizida şi clorpropamida cresc, în mod dependent de doză, conţinutul intracelular de fructozo-2-6-difosfat, un metabolit important în reglarea glicolizei şi gluconeogenezei hepatice. În plus, atît clorpropamida cît şi glipizida stimulează formarea de acid lactic în ficat. Dacă efectele extrapancreatice ale SU vor fi definitiv confirmate prin studii in vivo, vor exista suficiente argumente pentru utilizarea concomitentă a acestora şi a insulinei în tratamentul DNID (10, 63).

ALTE ACŢIUNI EXTRAPANCREATICE ALE SU

1. *Asupra metabolismului lipidic* ar determina scăderea colesterolului total, VLDL şi LDL; HDL nu se modifică (52). Probabil că aceste efecte se datoresc, în mare parte, echilibrării metabolice pe care o induc.

2. *Efectul uricozuric*, mai evident la acetohexamidă, care se aseamănă structural şi funcţional cu Probenecidul.

3. *Scăderea agregabilităţii plachetare* (51, 52) este cea mai evidentă pentru gliclazidă şi apoi pentru glibenclamidă. Importanţa clinică a acestui efect constă, după unii, în stabilizarea retinopatiei diabetice (Drouin şi colab., Cohral şi colab., Ikeda şi colab., Akanuma şi colab., Lesobre şi colab., citaţi de 52).

EFECTE ADVERSE ALE SU

1. *Hipoglicemiile.* Primele locuri revin glibenclamidei şi clorpropamidei, tolbutamida fiind cea mai benignă din acest punct de vedere (10). După experienţa proprie, hipoglicemiile induse de SU sînt foarte rare şi apar atunci cînd nu se respectă contraindicaţiile, în special administrarea în insuficienţa renală cronică (97).

2. *Efectele cardio-vasculare* negative ale SU au fost relatate de către studiul UGDP, care ajungea la concluzia că mortalitatea de cauză cardiacă era mai mare la bolnavii trataţi cu Tolbutamidă comparativ cu placebo. Cercetările randomizate n-au mai confirmat însă concluzia UGDP (97).

3. *Metabolismul hidro-electrolitic.* Clorpropamida crește acțiunea hormonului antidiuretic la nivel tubular și poate produce scăderea diurezei, hiponatremie de diluție și chiar intoxicație cu apă (Kadowaki și colab., citați de 35).

4. *Manifestări cutanate*: Flushul indus de clorpropamidă și alcool a fost cel mai studiat.

5. *Neuropatia optică reversibilă* produsă de clorpropamidă (Wymore și Carter, citați de 58).

TRATAMENTUL ASOCIAT AL SU CU INSULINA

Deși terapia combinată între aceste două medicamente a fost demult folosită, o perioadă ea a fost considerată ca greșeală terapeutică prin absolutizarea efectului insulino-secretor al SU. Astfel, dacă se acceptă acțiunea extrapancreatică a SU, asocierea are un suport logic.

Dacă obiectivul propus este ameliorarea echilibrului glicemic la bolnavi care nu răspund bine la SU, atunci concluzia care se desprinde din majoritatea observațiilor este că asocierea insulină + SU are efect pozitiv. (Hamelbeck și colab., citați de 57, Allen și colab., Lardinois și colab., citați de 63, Beiser și colab., Groop și colab., Falko și colab., citați de 52, precum și alți autori: 58, 84, 89), deși există și opinii contrare (81, 88).

Dacă obiectivul propus este scăderea dozei de insulină la bolnavii cu DNID, există, de asemenea, studii care confirmă efectul pozitiv al asocierii (Manerhoff, Quatraro, Reich, Stenman, Bachmann, citați de 63), exprimat prin scăderea dozei de insulină, reducerea HbA_1 și ameliorarea nivelului peptidului C.

În DID rezultatele asocierii insulină + SU sînt discutabile, efectul înregistrat fiind rareori pozitiv (63). Eficiența unei astfel de combinații este în mod obligatoriu legată de existența unei secreții endogene de insulină (14, 84).

B. BIGUANIDELE (B)

Istoria clinică a B a început prin utilizarea aproape concomitentă cu aceea a SU, în tratamentul DNID, pînă cînd, după apariția unor cazuri de acidoză lactică indusă de feniletilbiguanidă (fenformin), aria de utilizare a B s-a redus, în SUA, de exemplu, fiind și în prezent interzise.

În țara noastră dimetilbiguanida (Metforminul – preparatul românesc Meguan) ocupă locul I între antidiabeticele orale, iar experiența clinică proprie cu acest preparat și cu butilbiguanida (Buformin) ne face să afirmăm că, dacă ele sînt indicate corect, riscul acidozei lactice este foarte mic (97).

Mecanismul de acțiune este sigur extrapancreatic, dar pentru eficiența lor este necesară existența unei secreții endogene de insulină. Efectul B este scăderea glicemiei la diabetici, nu însă și la nediabetici, chiar în condiții de supradozaj (Sterne citat de 35).

a) *Creșterea acțiunii insulinei* la nivelul țesuturilor periferice, reducînd astfel insulinorezistența în DNID printr-un efect localizat atît la nivelul receptorilor de insulină, cît și la nivelul postreceptor (57).

b) *Diminuarea absorbției intestinale* a glucidelor alimentare, cu scăderea ponderală consecutivă.

c) *Inhibiția gluconeogenezei hepatice* (32) din alanină și acid lactic (Clark citat de 63).

d) *Favorizarea glicolizei anaerobe*, ceea ce explică acidoza lactică, dacă B se acumulează (în special în insuficiența renală cronică) (84).

Efecte adverse

a) *Acidoza lactică* este gravă, dar rară. După Campbell (citat de 27), tratamentul cu metformin nu este mai riscant decît cel cu glibenclamidă, iar dacă se respectă contraindicațiile (insuficiența renală, cardiacă, afecțiunile hepatice, alcoolismul), atunci riscurile se reduc și mai mult.

b) *Tulburările digestive.* Cea mai frecventă este diareea cu caracter hidric.

c) *Perturbarea absorbției vitaminei B12.*

Asocierea SU+B este rațională și indicația principală este DNID cu rezistență secundară la SU, înainte de trecerea la tratamentul insulinic (38, 63). De asemenea, combinația *insulină+B* a fost uneori utilizată, dar efectul său este îndoielnic, comparativ cu cel al insulinei singură.

C. AGENȚII ANTIDIABETICI NOI

După cum se observă, nici SU, nici B nu sînt agenți antidiabetici orali ideali, de vreme ce normalizarea glicemiei și a lipidelor plasmatice se produce doar la un număr mic de pacienți, iar efectele secundare posibile nu sînt rare.

În tabelul următor sînt expuși agenții antidiabetici vechi și noi și modul lor de acțiune.

Tabelul 8

Sediul acțiunii terapeutice a mijloacelor utilizate în DNID (59)

1. Scăderea pătrunderii și absorbției alimentelor în tubul digestiv
a) Regim dietetic hipoglucidic
b) Guar gum
c) Inhibitori ai alfa-glucozidazei (acarboza etc.).
2. Creșterea secreției de insulină
a) SU
b) Linoglirid
c) Midaglizol (DG–5128)
3. Scăderea producției hepatice de glucoză
a) Hidrazine
b) Inhibitori ai oxidării acizilor grași
c) Proinsulină
d) M–și B–39890 A
4. Creșterea prelucrării periferice a glucozei prin creșterea acțiunii insulinei
a) SU
b) B
c) Ciglitazonă
5. Creșterea prelucrării periferice a glucozei prin mecanism insulino-independent
a) Inhibitori ai oxidării acizilor grași

a) *Guar-gum*, substanță obținută din semințele unei plante indiene, adăugată dietei, scade glicemia postprandială (MC Ivor citat de 59), prin scăderea absorbției glucidelor. La doze eficiente (≥ 15 g/zi) este însă greu tolerată digestiv.

b) *Inhibitorii alfa-glucozidazei* au reprezentat un succes deosebit. Ideea (Plüs și colab. citați de 100) a fost aceea de a preveni sau reduce hiperglicemia postprandială prin încetinirea digestiei glucidelor și, consecutiv, a absorbției monozaharidelor. Aceste substanțe acționează prin inhibiția alfa-glucozidazei din marginea în perie a mucoasei intestinului subțire.

Reprezentantul cel mai important al acestei clase este *acarboza*, un pseudotetrazaharid de origine microbiană (Müller citat de 101), care acționează ca un inhibitor competitiv și reversibil al alfa-glucozidazei intestinale. Ea reduce absorbția glucidelor, în ordine zaharoza, amidonul și maltoza, dar nu acționează asupra glucozei introdusă ca atare în tubul digestiv.

Efectele sale de reducere a glicemiei postprandiale și à jeun, a insulinemiei, a trigliceridemiei și colesterolemiei (80, 98) au făcut ca ea să fie mult utilizată.

Acarboza s-a dovedit eficientă și lipsită de efecte secundare importante în tratamentul DNID, ca monoterapie (39). A fost de asemenea, utilizată cu succes în combinație cu SU (104) sau cu B, reducînd glicemia à jeun cu 30–50% în jumătate din cazuri și glicemia postprandială cu 35–70%. Acarboza a fost utilizată cu succes ca adjuvant și în DID, permițînd reducerea dozei de insulină (Raptis, Dimitriadis, Aubell, citați de 59, 43, 77), sau fără efect (Huest citat de 59).

În concluzie, această substanță poate fi un adjuvant prețios, mai ales în tratamentul DNID cu obezitate și hiperlipoproteinemie (80, 98).

Preparatele din generația a II-a de inhibitori ai alfa-glucozidazei (Miglitolul și Emiglitolul) acționează în același mod (Groop și colab., Freychet și colab., citați de 59).

c) *Linogliridul*, substanță care crește secreția de insulină, are o acțiune dependentă de prezența calciului (Banerji și colab., citați de 59). Deocamdată nu poate fi administrat la om pe scară largă.

d) *Midaglizolul* este un blocant alfa 2 adrenergic care crește secreția de insulină în DNID.

e) *Substanțele care reduc producția hepatică de glucoză* fiind toxice, nu se folosesc în clinică.

f) *Ciglitazona* acționează, probabil, prin creșterea afinității receptorilor de insulină și a preluării mediate de insulină a 2-dezoxi-D-glucozei; încă nu se folosește la om.

g) *Inhibitorii oxidării acizilor grași* pot reduce gluconeogeneza hepatică și crește metabolizarea glucozei la nivelul celulei musculare. Preparatul utilizat la animalul diabetizat a fost *metilpalmoxiratul*, care a scăzut glicemia, conținutul hepatic de glicogen și cetonemia (Young și colab., citați de 59).

4. PERSPECTIVE TERAPEUTICE MODERNE ÎN DZ

A. **Transplantul de pancreas**, față de transplantul altor organe, se impune mai lent, datorită dificultăților tehnice suplimentare. Prima tentativă a fost efectuată în 1966, fiind de fapt un transplant simultan de rinichi și pancreas la un pacient uremic (Kelly citat de 12). De atunci și pînă în 1991, în SUA și Europa s-au efectuat 64 de transplante pancreatice.

Înainte de 1977, 75% dintre bolnavi decedau în perioada postoperatorie, dar după acest an, datorită îmbunătățirii tehnicilor chirurgicale și a tratamentului imunosupersor administrat după transplant pentru prevenirea rejetului allogrefei, 68% dintre primitori sînt încă în viață (94). Cele mai frecvente droguri utilizate pentru prevenirea rejetului sînt azathioprina, prednisolonul și ciclosporina A (12).

Deși transplantul de pancreas a permis un bun control metabolic pe o lungă perioadă (uneori chiar de 10 ani) (95) există numeroase studii referitoare la *grefa de insule Langerhans.* Cele două tipuri de grefă s-ar deosebi prin aceea că transplantul pancreatic se face în special la bolnavii uremici, adesea împreună cu un transplant renal, caz în care este necesară o imunoterapie intensă (37), în timp ce grefa de celule insulare se efectuează diabeticilor insulinodependenți recenți diagnosticați, iar tratamentul imunosupersor pe termen îndelungat nu ar fi necesar (97).

Transplantul de insule pancreatice este un procedeu terapeutic de viitor în DID, deși există încă mari dificultăți legate de izolarea unui număr adecvat de insule de la pancreasul de donator uman, și de alegerea locului optim de implantare; se pare că cele mai bune rezultate au fost obținute prin implantul subcapsular renal și prin cel hepatic, pe calea venei porte (46, 50). În plus, transplantul insular are avantajul major asupra transplantului întregului pancreas, acela de a permite numeroase posibilități de manevrare a insulelor, cum ar fi mijloacele de scădere sau eliminare a antigenității. Este posibil să se creeze prin microîncapsulare un fragment izolat de țesut endocrin ce poate fi protejat de respingerea imună (12, 79).

B. **Tratamentul cu scop regenerator beta-celular**

Există în prezent suficiente dovezi că DID este o boală imunologică (85) cu o predispoziție genetică (asociată genelor HLA DR), anticorpi antiinsulari prezenți aproape la toți pacienții nou diagnosticați (90%), și cu nivele ridicate de limfocite T activate, de asemenea la bolnavii nou depistați (85). Severitatea DID, care nu pare să se fi modificat substanțial, în ciuda progreselor înregistrate de terapia insulinică și educația pacienților, a condus la orientarea eforturilor spre studierea unor modalități terapeutice care să blocheze sau să reducă procesul citotoxic beta-insular, favorizînd regenerarea celulelor insulinosecretoare. Se cunoaște faptul că peste 80% din aceste celule sînt alterate în momentul diagnosticului bolii, de către procesul autoimun. Există însă o rezervă pancreatică funcțională restantă capabilă să secrete încă o cantitate de insulină care intervine în limitarea creșterilor glicemice postprandiale și a cetogenezei. Mai mult, la mulți bolnavi, apare pentru o durată variată, o surprinzătoare ameliorare, denumită „remisiune parțială" sau chiar totală („luna de miere" a diabeticului). Definiția remisiunii clinice a DID cuprinde factori metabolici, prezența secreției insulinice, necesarul redus sau absent de insulină exogenă și perioada în care se poate menține un echilibru metabolic (97).

Cunoscute fiind implicațiile autoimunității în DID, faptul că simptomatologia clinică apare atunci cînd 80–90% din totalul celulelor beta-pancreatice au fost distruse, precum și posibilitatea redusă de regenerare a acestei linii celulare înalt diferențiate, a apărut logică instituirea unei imunoterapii la debutul DID, în scopul întreruperii distrucției celulare și obținerii unei remisiuni (97).

În acest sens au fost studiate atît posibilități și droguri imunomodulatoare, capabile să reducă sau să crească o anume activitate a sistemului imun, într-un anumit

Tabelul 9

Definiția remisiunii clinice

- *Status metabolic*
  - glicozurie absentă sau minimă,
  - glicemie normală, pre- și postprandială,
  - HbA1 normală.
- *Secreție de insulină endogenă*
  - valoarea normală a insulinei bazale (peptid C)
  - răspuns aproape normal la stimuli (peptid C≥0,6 pmol/l)
  - sensibilitate normală la insulină,
- *Necesar de insulină exogenă*
  - absent sau scăzut
  - mai mic de 0.5 u/kg corp/zi.
- *Durează o perioadă limitată*

stadiu al bolii, cît și medicamente imunosupresoare (85) capabile să prevină distrucția celulelor beta.

Dintre *procedeele și drogurile imunomodulatoare* s-au utilizat, fără rezultate spectaculoase: plasmafereza (Ludwigson citat de 85), levamisolul (Cobb citat de 85), hormonii timusului (Thymostimulin) (Sundal citat de 85), interferonul (Koivisto citat de 85), gamaglobulina intravenoasă (85). Rezultate promițătoare au fost înregistrate prin folosirea *ciamexonei*, care acționează mai ales prin reducerea producției de anticorpi și prin supresia citotoxicității mediate de anticorpi (Usadel citat de 85).

Studii experimentale au demonstrat că *nicotinamida* poate reduce semnificativ efectul diabetogen al alloxanului și streptozocinului (Lazarus citat de 85). Două studii clinice cu nicotinamidă efectuate pînă în prezent la pacienții cu DID au raportat rezultate foarte bune (creșteri semnificative ale peptidului C sau chiar remisiuni totale după 6–12 luni de tratament) (Vague, Pozzili, citați de 85).

Imunosupresoarele care au fost utilizate pentru inducerea remisiunii în DID sînt azathioprina, glucocorticoizii și ciclosporina A. Pe lîngă rezultatele favorabile obținute se poate vorbi și de două inconveniente, și anume, în primul rînd faptul că induc efecte adverse, iar în al doilea rînd, că tratamentul este eficient numai dacă terapia începe foarte precoce pentru a preveni distrugerea beta-celulară.

Ciclosporina a deschis perspective noi în tratamentul DID recent depistat. Efectul său constă atît în depresia imunității celulare cît și a celei umorale, fiind însă mult mai puternic asupra celei dintîi. Rezultate încurajatoare au fost obținute de numeroși cercetători (Borel, Cohen, Assan, Fentren, Majon, citați de 88), referitoare la diminuarea distrucției celulelor beta, exprimată prin inducerea remisiunii complete și durata acesteia, și/sau prin scăderea incidenței sau întîrzierea apariției complicațiilor cronice. Au fost semnalate însă și aspecte negative legate de numărul mare de pacienți care nu au răspuns la tratament (nonresponders) (30–70%), de durata lungă a terapiei și de efectele secundare (nefrotoxicitate în primul rînd).

Studii experimentale pe șobolanul BB și șoricelul NOD au analizat eficienta *imunoterapiei în faza de „prediabet"*, arătînd posibilitatea prevenirii în acest fel chiar a apariției bolii. Efectuarea unor asemenea studii la om ridică însă numeroase pro-

bleme de etică. Totuşi, cercetări preliminare cu nicotinamidă efectuate de Elliot în Noua Zeelandă au arătat că nici unul din cei 63 de copii „prediabetici” (care aveau anticorpi antiinsulari persistenţi şi o capacitate insulinosecretoare redusă), trataţi astfel, nu au progresat spre DID pînă în prezent (85).

5. EDUCAŢIA ŞI AUTOCONTROLUL PACIENŢILOR DIABETICI

Se consideră în prezent că educaţia diabeticilor reprezintă una din modalităţile terapeutice ale DZ (105), întrucît îmbunătăţirea cunoştinţelor şi modificarea comportamentului acestor pacienţi faţă de boala lor conduc la ameliorarea controlului metabolic (Pichert, citat de 33). În lumea întreagă există astăzi preocupări pentru educaţia diabeticilor, protocoale pentru realizarea acesteia, uneori extrem de costisitoare. Unul din aspectele cele mai importante se referă la autocontrolul bolii şi, urmarea acestuia, autoadaptarea terapiei (în special a insulinoterapiei).

Autocontrolul se referă mai ales la dozarea glicemiei şi determinarea glicozuriei la domiciliu, de către bolnav, cu scopul adaptării dozelor de insulină şi îmbunătăţirii regimului de administrare (97). Autocontrolul glicemic este superior determinării glicozuriei din punct de vedere al exactităţii, dar bandeletele necesare sînt de 10 ori mai scumpe. Se pot utiliza bandelete reactive impregnate cu glucozoxidază (Dextrostix, Glucostix, Haemoglucotest, Tracer, Glucopat), determinarea glicemiei bazîndu-se pe o reacţie de culoare. Se folosesc şi aparate electronice de determinare a glicemiei (Glucometer, Reflolux, Diascan, etc. (97)).

Determinarea glicozuriei, cea mai veche metodă de control a eficienţei terapeutice, mai comodă şi mai ieftină, se face în prezent cu bandelete de tip Clinitest (metodă de reducerea cuprului), Clinistix, Diastix, Diabur.

Printre dezavantajele principale ale glicozuriei faţă de glicemie se pot cita: a) apariţia numai la glicemii importante (dacă pragul renal este normal); b) testul normal nu indică normoglicemia, ci doar absenţa hiperglicemiei importante; c) lipsa de date despre existenţa hipoglicemiei; d) faptul că reflectă mai de grabă glicemia anterioară şi nu cea prezentă; e) măsoară concentraţia urinară a glucozei şi nu cantitatea absolută (97).

Există teste şi pentru determinarea corpilor cetonici urinari (Acetest, Ketostix, Acetotest), bazate pe reacţia acestor substanţe cu nitroprusiatul de sodiu.

În concluzie, se poate considera că, deşi tratamentul DZ este departe de a fi ideal, există mijloace a căror utilizare corectă poate duce la realizarea unui control metabolic mult mai bun decît cel care se obţine în mod curent. Cercetările permanente în acest domeniu, alături de contribuţia bolnavului diabetic însuşi, pot determina în viitor apropierea de deziderятul ideal, normoglicemia pentru toată durata vieţii.

BIBLIOGRAFIE

1. AKGÜN S., ERTEL N.H., *A comparison of carbohydrate metabolism after sucrose, sorbitol and fructose meals in normal and diabetic subjects.* Diabetes Care, 1980, 3, 328–385.
2. American Diabetes Association, *Principles of nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes.* Diabetes Care, 1979, 2, 520–523.



3. American Diabetes Association. *Principles of nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus.* Diabetes. 1979. 28. 1027–1030.
4. American Diabetes Association. *Physicians guide to type I diabetes.* 1988.
5. ANDERSON J.W., WARD K.. *Long term effects of high carbohydrate, high fiber diets on glucose and lipid metabolism.* A preliminary report on patients with diabetes. Diabetes Care. 1978. 1. 72–82.
6. ARKY R.A.. *Diet and diabetes.* In Alberti. K.G.M.. Krall L.P. The diabetes annual. Elsevier. Sci Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford. 1986. 49–68.
7. BANTLE J.P., LAINE D.C.. CASTLE G.W. et al., *Postprandial glucose and insulin responses to meals containing different carbohydrates in normal and diabetic subjects.* N. Engl. J. Med. 1983. 309. 7–12.
8. BANTLE J.P.. *The dietary treatment of diabetes mellitus.* Med. Clinics of North America. 1988. 72. 1285–1300.
9. BEA FRÈRE B.. BEYLOT M., METZ C. et al., *Dawn phenomenon in type 1 (insulinodependent) diabetic adolescents; influence of the nocturnal growth hormone secretion.* Diabetologia, 1988, 31, 607–611.
10. BECK-NIELSEN H., *Treatment of NIDDN patients with peroral antidiabetic drugs.* In Mogensen C.E., Standl E., Pharmacology of Diabetes. W de Gruyter, Berlin-N.Y., 1991.
11. BENDING J.J., PICKUP J.C., COLLERIS A.C.G. et al., *Rarity of a marked „dawn phenomenon" in diabetic subjects treated by continous subcutaneous insulin infusion.* Diabetes Care. 1985. 8. 28–33.
12. BERG K.J., BREKKE I., JERSELL J.. *Immunotherapy after renal and pancreas transplantation in diabetics.* In Mogensen C.E.. Standl E.. Pharmacology of Diabetes. W, de Gruyter, Berlin/N.Y., 1991.
13. BERGER M.. *Oral agents in the treatment of diabetes mellitus.* In: Davidson J.K. Clinical Diabetes mellitus Thieme Inc. N.Y.. 1986, 262–273.
14. BERGER W.. DURAN-GARCIA S.. KARAMANOS B.G. et al., *What is the advantage of combining oral hypoglycemic agents and insulin in NIDDN?* Medicografia 1987. 9, 32–34.
15. BERGER M., *Insulin therapy, conventional.* In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The diabetes annual Elsevier Sci. Publ. Amsterdam, N.Y./Oxford. 1986. 69–80.
16. BOCTOR D.L.. JENKINS D.J.A.. *Trends in dietary management of diabetes mellitus.* An update. In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P. The diabetes annual/6 Elsevier, Sci. Publ. Amsterdam/London/N.Y./Tokyo. 1991.
17. BORNET F., HAARDT M.J., COSTAGLIOLA D. et al., *Sucrose of honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effects over an isoglucidic amount of bread in Type 2 diabetic patients.* Diabetologia. 1985, 28, 213–217.
18. British Diabetic Association. *Dietary recommendations for diabetics for the 1980 'S.* Hum. Nutr. Appl. Nutr. 1982, 36, A, 378–394.
19. BROGARD J.M., BLICKLE J.F., STAH A., et al., *Insuline humaine biosynthétique-caractéristique pharmacocinétique et activité chez le sujet normal.* Presse Méd., 1984, 13, 265–268.
20. BROUSSOLE C., ORGIAZZI J., *Strategie du traitement des diabètes non insulinodependentes.* Méd. et Hyg. 1988, 46, 1867–1872.
21. BUCALOSSI A., CONTI A., LOMBARDO E. et al., *Glycaemic and insulinaemic responses to different carbohydrates in Type II (NIDD) diabetic patients.* Diabetes, Nutr. and. Metab., 1990, 3, 143–151.
22. CALLE-PASCUAL A.L.. GOMEZ V., LEON E., et al.. *Foods with a low glycemic index do not improve glycemic control of both type 1 and type 2 diabetic patients after one month of therapy.* Diabète et Métab. 1988, 14. 629–633.
23. CAMPBELL P.J.. BOLLI., G.B., CRYER P.E. et al.. *Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulindependent diabetes, accelerated glucose production and impaired glucose utilisation due to nocturnal surges in growth hormone secretion.* N. Engl. J. Med., 1985, 312. 1473–1479.
24. CHANTELAU E.A., GÖSSERINGER G., SONNENBERG G.E. et al.. *Moderate inkake of sucrose not impair metabolic control in pumptreated diabetic out-patients.* Diabetologia. 1985, 28, 204–207.

49. KARLSTRÖM B., VESSBY B., ASP N.G. et al., *Effects of an increased content of cereal fibre in the diet of type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients.* Diabetologia, 1984, 26, 272–277.
50. KEMP E., CALNE R., *Transplantation of the pancreas.* Dannish Med. Bull., 1982, 29, 203–205.
51. KLAFF L.J., KERNOFF L., VILNIK A.I. et al., *Sulfonylurea and platelet function.* In: Skyler J.S., Cahill G.F., Diabetes mellitus, Yorke Medical Books, 1981, 152–155.
52. KRALL L.P., *Sulfonylurea therapy.* In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The diabetes annual, Elsevier Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford, 1988, 4, 80–91.
53. LARON Z., FEINMESSER P., ALBOG Y., *Hypoglycaemia in newly diagnosed diabetic children and adolescents – comparison between human and porcine insulin (letter).* Diabetologia, 1988, 31, 454.
54. LASSMAN-VAGUE V., *Les voies inhabituelles d'administration de l'insulin.* Diabète et Métab., 1988, 14, 728–731.
55. LASSMAN-VAGUE, THIERS D., VIALETTE B. et al:, *Preprandial intranasal insulin.* Lancet 1988/I, 367–368.
56. LEBLANC H., LOMBRAIL P., ABADIE E. et al., *Pompe à insuline dans le traitement ambulatoire des diabétiques.* Gaz. Méd. 1984, 91, 29–32.
57. LEBOVITZ H.E., *Oral hypoglycemic agents.* In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The Diabetes Annual, Elsevier Sci. Publ., Amsterdam/N.Y./Oxford. 1985, 1, 93–110.
58. LEBOVITZ H.E., *Oral hypoglycemic agents.* In Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The Diabetes Annual, Elsevier, Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford, 1987, 3, 72–93.
59. LEBOVITZ H.E., *Newer non-sulphonylurea agents for the management of hyperglycemia in patients with NIDDM.* In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The Diabetes Annual. Elsevier, Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford, 1988, 4, 67–79.
60. LEBOVITZ H.E., *Oral hypoglycemic agents.* In: Ellenberg and Rifkin' s Diabetes mellitus, Elsevier, N.Y./Amsterdam/Oxford, 1990, 554–574.
61. LEFÈBVRE P.J., SCHEEN A., *Update on the treatment of NIDDM.* In: Lefèbvre P.J., Standl E., New aspects in Diabetes. W. de Gruyter Berlin/N.Y., 1992.
62. LEWIS-BARNED N.J., MANN J.I., *Diet and diabetes the ongoing debate.* In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The diabetes annual, Elsevier, Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford, 1987, 55–71.
63. LOTZ N., BACHMANN W., MEHNERT H., STANDL E., *Combining insulin with oral antidiabetic agents (including problems of secondary failure).* In: Mogensen C.E., Standl E. Pharmacology of Diabetes. W. de Gruyter; Berlin/N.Y./1991.
64. MC CULLOCH D.K., MITCHELL R.D., AMBLER et al., *A prospective comparison of "conventional" and high carbohydrate (high fibre) low fat diets in adults with established Type 1 (insulin-dependent) diabetes.* Diabetologia 1985, 28, 208–212.
65. MICOSSI P., POZZA G., *Insulin therapy, other methods.* In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The diabetes annual, Elsevier, Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford, 1988, 103–115.
66. MIROUZE J., SELAM J.L., *Pancréas artificial et pompe à insuline: acquisitions et perspectives.* Rev. Méd., 1982, XXIII, 1865–1870.
67. MOSES A.C., GORDON G.S., CAREY M.C. et al., *Insulin administered intranasally as an insuline-bile solt aerosol.* Effectivenes and reproductibility in normal and diabetic subjects. Diabetes, 1983, 31, 1040–1047.
68. MOSES A.C., FLIER J.S., *Unconventional routes of insulin administration.* In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The diabetes annual, Elsevier, Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford, 1987, 107–120.
69. National Advisory Committee on Nutrition Education, *Proposals for nutritional guidelines for health education,* in Britain. Lancet, 1983/II, 782–785.
70. NATHAN D.M., *Modern management of insulin-dependent diabetes mellitus.* Med. Clinics of North America, 1988, 72, 1365–1378.

93. Special Report Committee. *Guidelines for the nutritional management of diabetes mellitus.* A special report from the Canadian Diabetes Association. J. Can. Diabet. Assoc., 1981, 42, 110–118.
94. SUTHERLAND D.E.R., KENDALL D., FREDERICK C. et al., *Pancreas transplantation in man.* In Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The diabetes annual. Elsevier, Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford, 1985, 198–216.
95. SUTHERLAND D.E.R., GOLTZ F.C., MOUDRY K.C., et al., *Pancreatic transplantation: a single institution's experience.* Diab. Nutr. Metab., 1988, 1, 57, 57–63.
96. ŞERBAN V., VĂRĂDEANU A., BUCIUC R. şi colab., *Tentativă de reevaluare a testului la tolbutamid oral.* Com. la cel de-al XV-lea Simp. Naţional „Zilele de diabetologie", 25–26. 05. 1989.
97. ŞERBAN V., *Progrese în diabetologie*, Ed. de Vest Timişoara, 1991.
98. TATON J., *L'acarbose: potentiel thérapeutiques de l' inhibition des α-glucosidases de l'intestin grele.* Méd. et Hyg., 1989, 47, 2493–2501.
99. THOW J.C., HOME P.D., *Insulin injection therapy.* In: Alberti K.G.M.N., Krall L.P., The Diabetes Annual/6. Elsevier Amsterdam/London/N.Y./Tokyo, 1991.
100. TOELLER M., *Modulation of intestinal glucose absorbtion postponement of glucose absorbtion by α-glucosidase inhibitors.* In: Mogensen C.E., Standl E., Pharmacology of diabetes. W. de Gruyter Berlin/N.Y., 1991.
101. VALENSI P., ATTALI J.R., *Les analogues de l'insuline en 1991.* Diabéte et Metab. 17, nr. 4, 1991, p. 383–391.
102. VORA K.P., OWENS D.R., *Future trends in insulin therapy clinical implications of novel insulin analogues and nasal administration of insulin.* In: Mogensen C.E., Standl E.. Pharmacology of Diabetes. W. de Gruyter Berlin/N.Y., 1991.
103. WIGLEY F.M., LONDON J.H., WOODS S.H. et al., *Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery.* Diabetes, 1971, 20, 552–556.
104. WILLMS B., *Acarbose in non insulin dependent diabètes mellitus, combination with sulfonylureas and interaction with diet.* In: Lefèbvre P.J., Standl E., New Aspects in Diabetes W. de Gruyter, Berlin/N.Y., 1992.
105. *** *Diabètes Care and research in Europe.* The San Vincent Declaration actionprogramme edited by H.M.J. Krans, M. Porta and H. Keen, Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1992.

ASPECTE ALE MUCOVISCIDOZEI LA ADULT

Prof. dr. IOAN POPA
As. univ. dr. LIVIU POP
Clinica II Pediatrie Timişoara

În unele ţări se numeşte Fibroză Chistică (FC), în altele Mucoviscidoză (MV).

Cînd a fost descrisă prima oară în 1938 (2), diagnosticul era pus la autopsie şi se credea că doar 25% din bolnavi supravieţuiesc primului an de viaţă. În timpul deceniilor următoare prognosticul s-a îmbunătăţit considerabil; un copil născut cu FC în 1978 avea 50% şanse să ajungă la vîrsta de 20 ani (59).

Supravieţuirea prelungită este rezultatul îmbunătăţirii tratamentului, în special a dezvoltării antibioterapiei eficiente împotriva principalilor agenţi patogeni pulmonari în FC, Staphilococcus aureus şi Pseudomonas aeruginosa, cît şi a suplimentelor de enzime pancreatice pentru îmbunătăţirea stării de nutriţie. Dezvoltarea centrelor de FC uşurează munca medicilor şi a personalului specializat în îngrijirea pacienţilor cu FC. În plus, testul sudorii care are o foarte mare specificitate (12) a permis identificarea indivizilor cu forme uşoare.

Mărirea supravieţuirii a dus la creşterea numărului de pacienţi adulţi cu FC. Utilizînd datele din registrul Fundaţiei de Fibroză Chistică, Warwick şi Pogue au estimat populaţia adultă cu FC în Statele Unite ca fiind de 7 000 (dacă nu se aduc îmbunătăţiri în identificarea pacienţilor sau supravieţuitorilor) şi de 54 000 (dacă toţi indivizii afectaţi ar putea fi identificaţi şi mortalitatea ar putea fi redusă cu 50%).

Impactul acestui grup (în creştere) de pacienţi adulţi cu suferinţă pulmonară cronică progresivă, abia începe să fie simţit în sistemul de îngrijire a sănătăţii adulţilor. Mai mult, pacienţii adulţi cu FC, anterior nediagnosticată, pun acum noi probleme interniştilor. În sfîrşit, FC are un caracter puţin diferit la adulţi, cu unele complicaţii care devin dominante şi altele care se manifestă mai puţin. Astfel, în timp ce chiar existenţa acestui grup de pacienţi reprezintă un triumf terapeutic, în acelaşi timp conduce spre noi probleme diagnostice, terapeutice şi logistice.

DEFINIŢIE ŞI GENERALITĂŢI

Este o boală genetică, caracterizată printr-o afectare generalizată a glandelor exocrine, care în întreaga lume este o problemă importantă de sănătate. În ţările dezvoltate, datorită optimizării diagnosticului şi tratamentului, dintr-o boală rapid

mortală a copilului, MV a devenit o afecțiune cronică ce poate evolua pînă la vîrsta de adult..

MV este afecțiunea cel mai recent recunoscută dintre bolile cronice majore ale omului, fiind și cea mai frecventă eroare înnăscută a rasei albe. Astăzi știm exact că anomalia primară constă într-un defect al genei MV care a fost izolată în 1989 (28). Descoperirea genei MV constituie una dintre cele mai mari realizări ale geneticii umane și face ca într-o boală pînă mai ieri cu evoluție letală să se întrevadă posibilitatea unei terapii radicale. Astfel, o afecțiune care pînă recent și-a păstrat atributul de „boală misterioasă", punînd multă vreme cercetătorii în încurcătură, deschide azi noi perspective în diagnostic, elucidarea mecanismelor patogenice, terapie și mărirea speranței de viață. Toate acestea explică marea importanță care se acordă acestei probleme pe plan mondial. În lume există de mulți ani asociații naționale de MV coordonate de Asociația Internațională de Mucoviscidoză – ICF (M) A – atît sub raport organizatoric cît și al cercetării. În țara noastră, deși există preocupări vechi în această problemă, înființarea Asociației Române de Mucoviscidoză, cu sediul la Timișoara, a fost posibilă abia recent.

Așa cum anticipam, MV copilului a constituit o preocupare veche a școlii pediatrice timișorene. Experiența în MV copilului s-a concretizat prin numeroase studii (1, 51, 52) și înființarea în 1986 a primului Centru pentru Depistarea și Combaterea Mucoviscidozei (Timișoara), iar în 1989 a Asociației Române de Mucoviscidoză și recent acceptarea țării noastre ca membru plin al ICF (M) A.

Avînd în vedere că majoritatea copiilor cu această afecțiune decedau în prima copilărie și doar cazuri izolate atingeau vîrsta adultă, se subînțelege că în țara noastră n-a existat o preocupare pentru MV adultului. De aceea, am considerat necesar să subliniem cîteva aspecte ale acestei afecțiuni la vîrsta de adult. Aceasta, cu atît mai mult cu cît descoperirea genei afecțiunii va face posibilă în viitor supraviețuirea tot mai multor cazuri pînă la vîrsta adultă. De altfel, pe plan mondial există deja Asociația Internațională pentru Mucoviscidoză (Fibroză Chistică) Adulți (IACFA).

DIAGNOSTICUL DE FC LA ADULȚI

Diagnosticul de FC la adulți, ca și la copii, se bazează pe prezența cantității mari de cloruri în sudoare, corelată cu boala pulmonară cronică, insuficiența pancreatică, sau ambele. Clorura anormală din sudoare trebuie să apară în contextul clinic corespunzător și invers, boala pulmonară și pancreatică tipică trebuie să fie asociată cu valori electrolitice anormale în sudoare, pentru a confirma diagnosticul de FC.

Deși peste 95% din cazurile nou diagnosticate de FC sînt stabilite la copii, printre cei ce ajung la vîrsta de optsprezece ani, peste o cincime au fost diagnosticați după vîrsta de cincisprezece ani (15). Pacienții diagnosticați în adolescență sau la vîrsta adultă tind să fie mai înalți și mai grei decît cei diagnosticați mai devreme (15). Majoritatea adulților cu FC ating în final înălțimea și greutatea din limitele normalului; numai 7% au înălțimea mai mică decît percentila 3 (8, 15). Într-un grup de băr-

bați adulți, 17% aveau peste 180 cm înălțime (15). În general, greutatea pentru înălțime este normală sau scăzută la acești pacienți, deși puțini sînt chiar supraponderali. Gravitatea bolii pulmonare, mai degrabă decît gradul de malabsorbție datorat insuficienței pancreatice, este prima care determină creșterea, dezvoltarea și greutatea față de înălțime (15, 31). Din aceste date reiese clar că aspectul clasic al pacientului, scund, emaciat, cu torace „în butoi", nu mai este caracteristic, mai ales în rîndul adulților și o statură normală nu trebuie să elimine diagnosticul de FC dacă alte trăsături sînt prezente.

Deși FC este cauza majoră a bolii pulmonare obstructive cronice și a insuficienței pancreatice la copii, spectrul etiologic al acestor tulburări este mult mai larg la adulți. Din cauza implicațiilor prognostice, terapeutice, genetice ale diagnosticului FC, este esențială menținerea la un nivel înalt a suspiciunii cînd adulții au simptome compatibile cu FC.

Aspectele clinice ale FC la adulți sînt tot atît de proteiforme ca și boala însăși. Problemele respiratorii aduc deseori pacientul în atenția medicului. Polipii nazali recurenți și sinuzita, sau mai frecvent, infecțiile inferioare respiratorii repetate, tusea cronică, sau astmul persistent și atipic sînt simptomele inițiale. Simptomele care se referă direct la insuficiența pancreatică încep rareori la vîrsta adultă, dar obstrucția intestinală datorată aglomerării materiilor fecale sau invaginației (deseori diagnosticată greșit ca abces periapendicular) pot apărea. Pacienții cu funcție pancreatică redusă pot avea pancreatită. Uneori, boala hepatică eclipsează implicarea altor organe și pacientul are ciroză. Puțini indivizi nu prezintă simptome somatice, fiind identificați cu FC în timpul evaluării fraților cu FC, sau pentru unii bărbați în cursul analizelor pentru sterilitate (60).

IMPLICAREA GLANDEI SUDORIPARE

Primul aspect al triadei clasice de diagnostic al FC este anormalitatea electrolitică a transpirației. În 1953 Di Sant'Agnese și colaboratorii descriau procentul ridicat de sodiu și clor în sudoarea pacienților cu FC. De atunci, procentul ridicat de clorură din sudoare a fost condiția sine qua non pentru diagnostic. Cînd este executat corect, testul sudorii are o excelentă putere discriminatorie. Rezultatele fals negative sînt extrem de rare și, în general, se limitează la o boală acută (pacienți edematoși, ale căror cloruri din sudoare revin la valorile ridicate, tipice, la însănătoșirea clinică). În toată literatura de specialitate (13, 46) se raportează doar cîteva cazuri de cloruri normale în sudoare la pacienți cu FC. Probabil mai puțin de 1 la 1000 pacienți cu FC au clorurile în sudoare mai mici de 50 mEq/l, și numai 1% pînă la 2 % au clorurile între 50 și 60 mEq/l (61). Pacienții cu funcție pancreatică exocrină normală tind să aibă clorurile în sudoare în procent mai redus decît cei cu insuficiență pancreatică totală și multe din valorile „limită" (50 pînă la 60 mEq/l) apar la acești pacienți (13, 22). Totuși, peste 98% din pacienții cu FC au clorurile din sudoare peste 60 mEq/l. Foarte puțini copii sănătoși – sub 1 la 1000 – au clorurile din sudoare peste această valoare. Rarele rezultate fals pozitive apar în condiții care se disting ușor din punct de vedere clinic de FC,

cum ar fi diabetul insipid nefrogenic sau insuficiența suprarenală netratată. Astfel, testul sudorii este foarte concludent pentru FC la copii.

Adulții normali au totuși nivelul clorurilor mai ridicat decît copiii normali, aceste valori putînd depăși limita pentru FC (3). Această observație a dus la unele păreri că testul sudorii nu are valoare după anii adolescenței (3). Prevalența clorurilor ridicate în sudoare a fost raportată printre adulții cu bronșită cronică, insuficiență pancreatică și heterozigoții pentru FC, exact grupurile pentru care valoarea discriminatorie a testului sudorii este cea mai importantă (14, 32, 33).

În 1962, Di Sant'Agnese și Powell au comparat rezultatele obținute la cinci determinări separate, ale electroliților din sudoarea a 325 adulți cu boala pulmonară. Au găsit cloruri ridicate în sudoare în 18% pînă la 37% din cazuri. Aceste studii au utilizat stimularea termică sau injecții intradermice cu colinomimetice pentru producerea sudorii, concentrația clorurilor fiind analizată titrimetric. Un studiu recent al sodiului din sudoare la pacienți cu pancreatită cronică, utilizînd tehnica standard de iontoforeză pilocarpinică, a arătat că 33% din acești pacienți au avut nivelurile de sodiu din sudoare de peste 90 mEq/l. În orice caz, toți pacienții cu FC au avut sodiul din sudoare peste 120 mEq/l (4).

Din cauza acestor probleme potențiale apărute în valoarea discriminatorie a testului sudorii la adult și din cauză că sodiul și clorurile din sudoarea copiilor cu FC nu descresc la restricția de sare și/sau administrarea de mineralcorticoizi, Wood și colaboratorii au testat pacienții cu emfizem referitor la răspunsul electroliților din sudoare față de administrarea mineralcorticoizilor. Ca și subiecții normali, pacienții cu emfizem prezintă scăderi marcate ale electroliților din sudoare în timpul reducerii sării sau administrării de mineralcorticoizi.

Deși, într-o vreme părea că „testul dinamic al sudorii" va îmbunătății valoarea sa diagnostică în cazurile îndoielnice, studii suplimentare au indicat că unii pacienți cu FC, în special cei cu funcție pancreatică normală, au răspuns în oarecare măsură la mineralcorticoizi; această modificare nu a îmbunătățit testul sudorii standard. O investigație lărgită a arătat că concentrațiile de cloruri și sodiu în sudoarea adulților normali sînt aceleași cu cele ale copiilor normali cînd valorile sînt ajustate la cantitatea sudorii. În orice caz, ambele concentrații variază în mod direct cu rata sudorii, care este mai mare la adulți (39). Acest studiu a arătat, de asemenea, că adulții cu FC au concentrații de cloruri și de sodiu mai ridicate decît adulții normali, în general, dar debitele cele mai mari de sudoare s-au obținut numai după exerciții intense în camere calde (39). Aceste rezultate au arătat că testul sudorii standard își menține puterea discriminatorie și la adulți.

Sekelj și colaboratorii au analizat sudoarea stimulată de la nivelul mîinii pentru determinarea conținutului de clorură cu un electrod Orion la 649 adulți normali, 491 pacienți cu boală pulmonară cronică obstructivă, 355 pacienți cu boală pulmonară nonobstructivă și alți subiecți cu probleme medicale. Valori de peste 40 mEq/l au fost reverificate prin tehnica de iontoforeză pilocarpinică. Toți subiecții au avut clorura și sodiul din sudoare sub 65 mEq/l, iar 99% sub 50 mEq/l.

Într-un studiu retrospectiv efectuat în Clinica Mayo, sub 5% din 473 pacienți fără FC, inclusiv heterozigoți obligatorii pentru FC și pacienți cu astm și alte boli pulmonare, au avut sodiul din sudoare peste 60 mEq/l. Transpirația a fost provocată prin iontoforeză pilocarpinică, iar sodiul a fost măsurat prin flam-fotometric. Un studiu prospectiv al concentrațiilor de cloruri măsurate prin titrare coulombmetrică în

sudoarea obținută prin iontoforeză pilocarpinică la 166 adulți cu boală pulmonară și 21 adulți sănătoși a arătat că 96% din subiecți au concentrația clorurii sub 60 mEq/l și 99% sub 70 mEq/l (16).

Aceste rezultate sugerează că și la adulți concentrația de clorură din sudoare este un test excelent pentru diagnosticul de FC. Majoritatea centrelor de FC întîmpină puține dificultăți practice în separarea populației adulte cu FC de cei fără FC prin testul sudorii standard.

Anormalitatea electroliților în sudoare are și implicații clinice în afară de semnificația diagnostică. De fapt, frecvența mare a șocului de căldură între sugarii cu FC în timpul unui val de căldură la New York a fost cea care l-a făcut pe Di Sant'Agnese să presupună că sudoarea acestor copii era oarecum anormală. Din cauza creșterii de 5 ori a clorurii și sodiului în sudoarea lor, pacienții cu FC suferă pierderi de sare în timpul perioadelor de transpirație abundentă. Deși copiii sînt mai susceptibili la aceste complicații din cauza suprafeței corporale mai mari față de volum, tinerii care fac exerciții viguroase pe vreme caldă fără un aport corespunzător de sare și apă se expun de asemenea la risc. Episoadele de șocuri de căldură au fost raportate la 5% din pacienții adulți cu FC din America (15). Deoarece colapsul cardiovascular și moartea pot urma imediat după primele simptome de pierdere de sare (obnubilare și vărsături) este esențială injectarea imediată intravenoasă de ser fiziologic. Desigur, este preferabil să se evite incidentul prin administrare suplimentară de sare în perioadele de transpirație abundentă.

BOALA PANCREATICĂ

Insuficiența pancreatică reprezintă al doilea aspect al triadei clasice a diagnosticului FC. Descrierea originală a autopsiei s-a concentrat asupra patologiei pancreasului și boala a fost întîi numită „fibroza chistică a pancreasului". Înainte de dezvoltarea testului sudorii, testul diagnostic primar era tubajul duodenal, cu demonstrarea absenței enzimelor proteolitice în secrețiile pancreatice.

Curent, testele noninvazive, cum ar fi determinarea grăsimilor crescute în fecale sau absența sau reducerea marcată a izoenzimei serice a amilazei pancreatice sînt, de obicei, adecvate pentru diagnosticarea insuficienței pancreatice. Un nou test care măsoară produșii de hidroliză ai acidului benzil-tirosil paraaminobenzoic în urină după administrare orală s-a dovedit a fi o metodă eficientă de estimare cantitativă a funcției exocrine a pancreasului (49). În orice caz, dacă funcția pancreatică este incertă se impune analiza tripsinei, chimotripsinei, amilazei, lipazei și a conținutului de bicarbonat (înainte și după stimularea cu secretină) prin intubare duodenală cu tub cu dublu lumen. Chiar la pacienții cu FC care produc cantități normale de enzime, producția de bicarbonat ca răspuns la acțiunea secretinei este redusă. În cazurile îndoielnice aceste date pot avea importanță diagnostică.

Puțini pacienți cu FC au pancreas normal din punct de vedere histologic. Degenerarea pancreasului se produce progresiv, așa că majoritatea pacienților vor prezenta

modificări anatomice pancreatice la vîsta adultă. Funcția pancreatică complet normală este rară; pacienții cu secreție enzimatică normală au totuși scăzută secreția de bicarbonat bazală și stimulată cu secretină. Deoarece pacienții fără insuficiență pancreatică au o rată mai redusă a declinului funcției pulmonare față de cei cu insuficiență pancreatică, este de presupus că mai mulți dintre aceștia vor supraviețui la vîrsta adultă (22). În orice caz, din cauză că pierderea funcției pancreatice este progresivă, prevalența insuficienței pancreatice printre adulții cu FC este de aproximativ 95%, comparativ cu 80% pînă la 90% pentru pacienții de toate vîrstele (22). Deteriorarea funcției pancreatice poate fi marcată de episoade recurente de pancreatită. Producerea acestora, aparent neexplicabilă, impune efectuarea testului sudorii.

La pacienții cu insuficiență pancreatică, țesutul pancreatic poate fi înlocuit în întregime prin procese de steatoză și/sau fibroză. În copilărie, insuficiența pancreatică determină scaune frecvente, voluminoase și rău mirositoare, gaze, dureri abdominale și intoleranță la alimente grase, iar în unele cazuri prolaps rectal. La vîrsta adultă, deși steatoreea și azotoreea persistă, simptomele care se referă direct la insuficiența pancreatică se ameliorează și dieta nerestrictivă este, de obicei, bine tolerată. Prolapsul rectal este rar. Totuși, deoarece insuficiența pancreatică și malabsorbția pot contribui la dezvoltarea colelitiazei, la apariția complicațiilor obstructiv-intestinale, a deficienței nutriționale (19) și posibil, la progresia bolii pulmonare (22), suplimentarea cu enzime pancreatice se continuă și la adult, chiar dacă se pare că aceștia nu le necesită pentru ameliorarea simptomatologiei (22).

BOALA RESPIRATORIE

A treia componentă a triadei diagnosticului FC este boala pulmonară cronică, aceasta constituind cauza majoră a morbidității și aproape singura cauză a mortalității la adult. Ca și la copil, această boală este cronică, supurativă, progresivă, putînd duce la bronșită, bronșiectazie, insuficiență respiratorie, cord pulmonar și moarte. Numai 2% din adulții cu FC nu prezintă semne ale bolii pulmonare în anamneză, la radiografia pulmonară sau la probele funcționale respiratorii (15). Experiența demonstrează posibilitatea dezvoltării bolii pulomnare chiar și la acești indivizi.

Simptomele respiratorii inițiale sînt legate în mod frecvent de infecții respiratorii superioare sau inferioare (care se pot rezolva prompt la început), traduse prin tuse uscată sau tuse productivă cronică. Instalarea poate fi insidioasă, cu o tuse uscată care treptat devine persistentă, sau explozivă, ca în pneumonia stafilococică după gripă. Un complex simptomatic frecvent la pacienții nesuspectați de FC este dispneea episodică cu wheezing și tuse productivă. Incidența ridicată a testelor alergice cutanate pozitive (aproximativ 25%) (53) și a nivelurilor IgE ridicate (aproximativ 33%) (73), la pacienții cu FC pot fi greșit interpretate ca astm mulți ani. O dată cu avansarea bolii, degetele de toboșar (aspect foarte rar în astm) apar proeminente și tusea devine persistentă, producînd o spută îngroșată, verde sau cu urme de sînge.

Pacientul dezvoltă stigmatele bolii cronice care includ pierderea în greutate, oboseală și anemie relativă; insuficiența respiratorie cronică se instalează și se com-

plică prin hipertensiune pulmonară și cord pulmonar. Simptomatologia bolii în FC poate sugera dezordini ale mecanismului de apărare pulmonară, diagnosticul diferențial făcîndu-se cu deficiențele de imunoglobulină, sindromul imobilității ciliare, anormalități ale neutrofilelor sau complementului, sau deficit de alfa$_1$-antitripsină. Exacerbările episodice pot sugera astmul, iar natura supurativă a bolii poate sugera bronșiectazia de alte etiologii. Totuși, aspectele radiografice, microbiologice și fiziologice ale bolii pulmonare în FC, luate împreună, constituie un model distinct.

Radiografia toracică

Radiografia toracică la adulții cu FC este distinctivă, dar nu patognomonică. În mod tipic, radiografia este anormală înainte ca simptomele respiratorii să apară. Desen interstițial accentuat se observă pe radiografiile a peste 98% din adulții cu FC. Modificări chistice bronșiectatice cu umbre inelare și în fagure apar la 68% din cazuri. Hiperinflația este obișnuită (aproximativ 67%) la adulți și spre deosebire de copii este invariabil însoțită de anomalii parenchimatoase. Prevalențele diferite în diverse serii (15, 20, 62, 63) reflectă probabil criterii de diagnosticare diferite pentru hiperinflație. Alte aspecte comune includ aglomerări de mucus și atelectazie lobară. Parenchimul drept pulmonar este implicat mai sever și mai des față de cel stîng și lobii superiori mai mult decît cei inferiori.

Modificările radiologice, cu predominența lor în lobii superiori pot fi asemănătoare cu cele din tuberculoză, sarcoidoză sau cu granulomul eozinofilic. Modificările chistic-bronșiectatice și dopurile de mucus pot sugera aspergilosa bronhopulmonară sau bronșiectazia de altă etiologie. Hiperinflația și desenul interstițial accentuat pot sugera astmul, bronșita astmatică sau deficitul de alfa$_1$-antitripsină. Aceste diagnostice diferențiale pot fi eliminate, de obicei, prin corelarea radiografiei cu istoricul bolii, cu testele funcționale respiratorii, cu flora din spută și, desigur, cu valorile clorurilor din sudoare.

Testele funcționale respiratorii

Între adulții cu FC 10% pînă la 15% pot avea o spirometrie de rutină normală (21), dar suferința căilor respiratorii mici poate fi detectată prin teste mai sensibile (38). Funcția pulmonară poate rămîne normală perioade lungi de timp, dar deteriorarea este invariabilă și o dată începută, se dezvoltă în mod exponențial (8, 47). Majoritatea pacienților dezvoltă un deficit ventilator obstructiv, deși puțini prezintă inițial o predominanță restrictivă. În mod obișnuit, volume expiratorii maxime anormale s-au observat de la început; acest lucru poate fi însoțit de o creștere în reținerea aerului (raportul dintre volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală). Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) începe atunci să descrească exponențial; acest test este puternic corelat cu prognosticul (74).

Deși schimbul de gaze este, de asemenea, afectat, capacitatea de difuziune (corectată pentru vîrstă, volum alveolar și hemoglobină) este normală sau ridicată pînă tîrziu în cursul bolii. PaO_2 poate rămîne între limitele normale perioade lungi, în detrimentul hiperventilării, dar gradientul a-AO_2 este deseori crescut (15, 74). Hipercapneea este o consecință tîrzie a bolii pulmonare și reprezintă un semn de prognostic rău.

Bacteriologia sputei

Pacienții cu FC au o bronșită bacteriană cronică care nu poate fi eradicată, chiar cu terapie antibiotică intensivă și care contribuie la deteriorarea progresivă a funcției pulmonare. Cei mai frecvenți agenți patogeni sînt: Staphilococcus aureus, Hemophilus influenzae și Pseudomonas aeruginosa. Asocierea FC cu P aeruginosa este deosebit de gravă; peste jumătate din tipurile găsite la pacienții cu FC sînt mucoide (față de sub 2 % din cele găsite la pacienții fără FC) (72) și, în special, cu predominanța serotipului Homma 8 (72). Evidențierea acestui agent patogen în arborele respirator sugerează diagnosticul de FC (54).

P. aeruginosa, o dată instalat în arborele respirator al pacientului cu FC, practic nu mai poate fi eradicat. Ar fi de așteptat, de aceea, ca prelavența P. aeruginosa în culturile de spută ale pacienților cu FC să crească cu vîrsta. Acest lucru reiese din experiența mai multor autori. Fink și colaboratorii raportează o creștere a incidenței de la 18 la 25 ani, ajungînd la 100 % la 28 ani. În mod similar, Mitchell-Heggs și colegii raportează în urma unui studiu de 4 1/2 ani, la 10 din 45 adolescenți și adulți bolnavi, prezența P. aeruginosa în spută și nici unul nu a putut fi sterilizat. Di Sant'Agnese și colaboratorii, la 36 pacienți care au decedat au evidențiat prezența Pseudomonas-ului în culturile de spută (17). Analiza discriminatorie arată că prezența P. aeruginosa în spută este un semn de prognostic prost (34). Pe de altă parte, asocierea S. aureus și a P. aeruginosa în culturile de spută este un indicator de prognostic mai puțin nefavorabil (34). Hemophilus influenzae în spută reprezintă de asemenea un semn de prognostic prost (34) (tabelul 1).

Tabelul 1

Flora din sputa adulților cu FC

Seria	Vîrsta (ani)	Pacienți (nr.)	Staphilococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Hemophilus influenzae
Di Sant'Agnese, Davis	18	32	8	28	3
Fink și alții	25	40	8	26	nespecifică
Mitchell-Heggs și alții	14	45	20	26	24
Shwachman și alții	25	63	56	38	21
Total		180/180	92/180	118/180	48/180
Procent		100	51	66	34

Pe lîngă agenții patogeni menționați în tabelul 1, și alte tulpini Gram-negative cum ar fi Escherichia coli, Proteus sau specii de Klebsiella mucoid pot fi găsite în sputa adulților cu FC. Recent s-au evidențiat un număr crescut de culturi cu Pseudomonas cepacia sau maltophilia, agenți patogeni care au fost asociați în multe cazuri cu o deteriorare rapidă a stării clinice (5, 27). Totuși, P. aeruginosa, S. aureus și H. influenzae rămîn patogenii principali pentru adulții cu FC și o dată cu înaintarea în vîrstă Pseudomonas-ul le domină pe celelalte.

Compararea FC cu bronșita cronică/emfizem

Cum tot mai mulți pacienți cu FC ating vîrsta adultă, se impune compararea bolii lor pulmonare cu bronșita cronică/emfizem sau cu boala pulmonară obstructivă

cronică. Bolile au cîteva trăsături comune. Hipertrofia și hiperplazia aparatului secretor de mucus este dominantă, ducînd la tusea productivă cronică. Disfuncția pulmonară este de tip obstructiv în ambele boli și prognosticul este strîns legat de valorile VEMS-ului (74). Boala căilor respiratorii mici poate fi detectată devreme în ambele afecțiuni, deși creșterea volumului rezidual și diminuarea fluxului sînt remarcate mai tîrziu. Evoluția cu hipoxemie și eventual, insuficiență respiratorie, cord pulmonar și moarte este, de asemenea, comună.

Totuși, există diferențe importante între aceste două boli pulmonare obstructive. FC este consecința directă a unei erori genetice care cauzează producția anormală de mucus și infecții respiratorii persistente. În ciuda terapiei, urmează deteriorarea progresivă, în special, respiratorie și moartea. Emfizemul/bronșita cronică, pe de altă parte, sînt determinate în mare parte de răspunsul gazdei la expunerea cronică la iritanți (de obicei fumul de tutun), deși predispoziția genetică la boala pulmonară obstructivă joacă, desigur, un anumit rol la cei mai mulți pacienți și chiar decisiv la alții (ex.: deficitul de alfa$_1$-antitripsină). Din acest motiv pacienții cu emfizem/bronșită cronică pot amîna sau chiar opri evoluția bolii lor lăsîndu-se de fumat.

Deoarece stadiul evolutiv grav se instalează mai tîrziu în cadrul bolii pulmonare obstructive cronice și decesele din alte cauze decît cele respiratorii sînt frecvente. Patologic, în FC leziunile inițiale de bronșiolită și bronșită duc la bronșiectazie; adevăratul emfizem este minim. Alterările anatomice considerabile în vascularizația pulmonară sînt evidente. Din contră, bronșiectazia este rară în bronșita cronică/emfizem, dar emfizemul anatomic este comun și extensiv. Rețeaua vasculară pulmonară este mai puțin evident implicată decît la pacienții cu FC. În FC există o bronșită bacteriană cronică care nu poate fi eradicată în ciuda terapiei intensive și care contribuie fără îndoială la progresia leziunii pulmonare. Predomină doi agenți patogeni – S. aureus și P. aeruginosa mucoid. La pacienții cu bronșită cronică/emfizem, Streptococcus pneumoniae și H. influenzae se regăsesc mai frecvent, fără ca rolul lor în progresia bolii să fie bine precizat (68).

Din cauza acestor diferențe în etiologie și patofiziologie, atitudinea terapeutică este diferită. În FC, obiectivele majore sînt combaterea infecției și evacuarea secrețiilor; antibioticele și drenajul postural sînt modalitățile terapeutice principale. În bronșita cronică/emfizem, scopul este ameliorarea obstrucției bronșice reversibile; tratamentul primar este cu bronhodilatoare. Desigur, aceste terapii nu se exclud reciproc; unii pacienți cu FC beneficiază de bronhodilatatoare și unii pacienți cu bronșită cronică/emfizem de antibiotice și de drenaj postural. Totuși, accentul în cele două afecțiuni este diferit. În plus, evoluția FC este, de obicei, cu declin progresiv al funcției pulmonare; în momentul cînd predomină insuficiența respiratorie netă, retrocedarea este puțin probabilă. De aceea, ventilația asistată, deseori nu este eficientă la acești pacienți. În bronșita cronică/emfizem sînt comune perioadele de exacerbare și de remisie și unii pacienți supraviețuiesc ani în șir după ventilația asistată.

Complicațiile celor două afecțiuni diferă. Hemoptizia minoră apare în ambele boli, dar hemoptizia masivă și pneumotoraxul sînt mult mai frecvente în FC. Hipoxemia în emfizem/bronșită cronică este deseori complicată prin policitemie; acest lucru este rar în FC, probabil din cauză că boala pulmonară supurativă cronică provoacă supresia eritropoesei. Atelectazia segmentară sau lobară este frecventă în FC, dar

neobişnuită în emfizem/bronşită cronică. Pe de altă parte, embolismul pulmonar, cu incidență mai mare la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, este neobişnuit în FC. Osteoartropatia hipertrofică pulmonară este probabil mai frecventă în FC decît în boala pulmonară obstructivă cronică. Retenția de CO_2 apare probabil într-un stadiu mai precoce al bolii în bronşita cronică decît în FC (74). Manifestările extrapulmonare ale procesului bolii sînt, desigur, mai evidente în FC, o boală genetică multisistemică, decît în bronşita cronică/emfizem, care este o dezordine pulmonară primară.

Astfel, deşi FC şi bronşita cronică/emfizem au unele caractere comune, ele prezintă în acelaşi timp aspecte foarte diferite (tabelul 2).

Tabelul 2

Compararea CF cu emfizem/bronşita cronică.

	Fibroză Chistică	Emfizem/Bronşită Cronică
Etiologic	Leziune genetică cu influențe de mediu, în special infecții	Iritanți din mediu suprapuşi peste o predispoziție genetică
Patologic	Bronşiolotă, bronşită Bronşiectazie	Bronşiolită, bronşită Emfizem
Fiziologic	Deficiență ventilatorie obstructivă Capacități de difuzie înrăutățită tîrziu	Deficiență ventilatorie obstructivă cu alterarea difuziei
Bacteriologia sputei	Staphilococcus aureus Pseudomonas aeruginosa, mucoid (Infecția nu poate fi eradicată, contribuie la înaintarea bolii)	Streptococcus pneumoniae Hemophilus influenzae (Infecția poate fi eradicată, contribuția la boală insuficient clarificată)
Accent terapeutic	Evacuarea secrețiilor Antibiotice	Bronhodilatatoare
Complicații	Hemoptizie Pneumotorax Atelectazie Osteoartropatie pulmonară hipertrofică	Policitemie Embolism pulmonar
Extrapulmonar	Boală sistemică; exocrinopatie generalizată	Boală extrapulmonară primară puțin extinsă

Adulții cu FC constituie un grup special de pacienți cu dezordini obstructive pulmonare, necesitînd abordări speciale de tratament.

În rezumat, se poate spune că diagnosticul de FC este stabilit prin nivelurile ridicate ale clorurilor din sudoare la pacienți cu insuficiență pancreatică sau cu boală pulmonară cronică, sau amîndouă. Confirmarea diagnosticului poate fi obținută prin: demonstrarea azoospermiei la bărbați, radiografii de sinus anormale, funcții anormale ale ficatului, colecistografie anormală, secreții vaginale anormal de groase, prezența unor frați sau veri primari cu FC (15, 23, 69, 70) (tabelul 3).

Este importantă diagnosticarea corectă a FC din cauza implicațiilor sale genetice şi prognostice. Cunoaşterea diagnosticului corect permite anticiparea, prevenirea sau tratamentul din timp al unor complicații, cum ar fi şocul de căldură sau fenomenele intestinale obstructive. Un diagnostic specific de FC este obligatoriu pentru tratarea corectă a pacientului.

Tabelul 3

Evaluarea CF la adulţi.

Test	Rezultat în CF	Procentul de adulţi cu acest rezultat (%)
A. Electroliţi sudorali		
– Clorul	>60 mEq/l	>98
– Sodiul	>60 mEq/l	>98
B. Evaluarea respiratorie		
– Radiografia toracică	• Desen interstiţial accentuat	98
	• Modificări chistico-bronşiectatice	64
	• Hiperinflaţie	58
	• Predominanţa lobului drept superior	–
– Testele funcţionale respiratorii	• Deficienţă ventilatorie obstructivă	> 80
– Cultura sputei	• Pseudomonas aeruginosa (mucoid)	66
	• Staphilococcus aureus	51
Radiografie de sinus	• Pansinuzită cronică	> 95
C. Evaluare hepatobiliară		
–Teste funcţionale ale ficatului (fosfatază alcalină, GOT, GPT, γ-GTP)*	• Două sau mai multe anormale	33
–Colecistografie orală	• Anormală (colelitiază, microcalculi sau nevizualizare)	60
D. Evaluare pancreatică		
– Drenaj duodenal	• Mult redus sau absenţa tripsinei, chimotripsinei, amilazei, lipazei	95
– Testul cu secretină	• Secreţie redusă de bicarbonat	99
– Excreţie fecală de grăsimi	• Crescută (>7% aport)	95
– Izoenzima serică a amilazei pancreatice	• Izoenzimă pancreatică absentă sau mult redusă	95
E. Analiza seminală	• Azoospermie Conţinut redus de fructoză	>95 (bărbaţi)

GOT = transaminază serică glutam-oxalacetică
GPT = transaminază serică glutam-piruvică
γ GPT = gamma glutamil-transpeptidaze

Tabelul 4

Complicaţiile FC la adulţi

Mai prevalente	Probabil mai prevalente	Mai puţin prevalente
Insuficienţa pancreatică Infecţie pulmonară cu Pseudomonas Hemoptizie Pneumotorax Osteoartropatie hipertrofică pulmonară Complicaţii obstructive intestinale Colelitiază Infertilitate Polipoză nazală	Dilatarea ventriculară dreaptă şi hipertrofie în boala pulmonară uşoară Intoleranţă la glucoză Ciroză Pancreatită	Prolaps rectal Simptome legate de insuficienţă pancreatică

COMPLICAȚIILE FC LA ADULT

Diagnosticul FC pune probleme speciale la adulți, prin caracterul bolii care se schimbă o dată cu înaintarea în vîrstă. Unele complicații apar pentru prima oară la pacienții mai în vîrstă, în timp ce altele devin mai puțin problematice în adolescență și la vîrsta adultă (tabelul 4).

1. COMPLICAȚII RESPIRATORII

a) Cordul pulmonar

În general, statusul cardiac este legat de gravitatea implicării pulmonare; cu cît hipoxemia este mai severă, cu atît hipertensiunea pulmonară și tensiunea în inima dreaptă sînt mai grave. Totuși, și la bolnavii cu boală pulmonară ușoară, se relevă modificări ecocardiografice determinate de îngroșarea și dilatarea pereților ventriculului drept (82). Pentru grade comparabile de boală pulmonară, adulții, în special cei cu boală ușoară de plămîni, prezintă anomalii ecocardiografice mai severe decît copiii. Aceasta poate reflecta efectele cumulative ale episoadelor de hipoxemie moderată cu desaturare nocturnă de oxigen, care se produc chiar și la pacienții ușor afectați (39). Astfel, experiența clinică la adulții cu FC arată că hipertensiunea pulmonară și cordul pulmonar pot pune probleme serioase de tratament.

b) Hemoptizia

Hemoptizia minoră este neobișnuită în timpul primului deceniu de viață, dar urme de sînge în spută s-au observat cam la jumătate din adulții cu FC, fără a necesita un tratament specific. Hemoptizia masivă este o complicație care amenință viața și este legată, de obicei, de exacerbarea infecției pulmonare. Uneori, pacienții pot deceda în timpul unor asemenea episoade, fie prin exsanghinare, fie prin asfixie.

Hemoptizia pare a fi strîns legată de vîrstă. Într-un grup de 38 pacienți cu hemoptizie masivă (64), numai doi au mai avut episoade asemănătoare în timpul primului deceniu de viață; 71% aveau 15 ani sau mai mult. Rata incidenței pentru episodul inițial era 0,3% pentru cei pînă la 9 ani, și 5,2% pentru cei între 15 pînă la 19 ani. Episoadele inițiale sînt mai comune între 15 și 24 ani; 45% din pacienți au episoade recurente. Deși un raport prealabil releva că hemoptizia masivă ar fi un indicator de prognostic foarte prost, studii mai recente sugerează că prognosticul pacienților afectați este comparabil cu al celor neafectați, avînd același grad de boală pulmonară; s-au înregistrat supraviețuiri prelungite după hemoptizii masive (15, 24, 64).

Deoarece aceasta este o complicație potențial letală, un tratament radical are deseori rezultate bune; fie rezecția lobului care sîngerează, fie embolizarea vasului care sîngerează cu gelatină absorbabilă (Gel foam) (15, 40). Tratamentul conservator a fost, de asemenea, eficient în unele cazuri (64).

c) Pneumotoraxul

Pneumotoraxul pare a fi dependent de vîrstă. Un studiu raportează că incidența globală a pneumotoraxului la pacienți cu FC este de 6,4%, iar peste vîrsta de zece ani

de 12,5% (41). În serii combinate de adulţi incidenţa este de 17%. Dintr-un total de 260 pacienţi împărţiţi, numai unul suferea de un pneumotorax iniţial înainte de vîrsta de zece ani (41). Peste jumătate din pacienţii cu FC care fac tratament expectativ sau cu tub de toracostomie au o recidivă (35, 41); în seria lui Luck (41) numai 18% din cazuri s-au rezolvat fără intervenţii ulterioare sau recidivă. Prin studiul a două serii s-a comunicat un procent de 19% decese în timpul unui episod de pneumotorax (6, 41). Din cauza gravităţii acestei complicaţii şi a persistenţei patologiei pulmonare de predispoziţie (de obicei hemoragii subpleurale) se recomandă un tratament radical (6, 41). Instilarea unor agenţi sclerozanţi pleurali a dus la rezultate bune în unele centre, dar majoritatea au necesitat procedee chirurgicale, inclusiv pleurectomie.

d) **Artropatia**

Degetele de toboşar sînt aproape obişnuite la pacienţii cu FC. Episoade de osteoartropatie hipertrofică pulmonară, caracterizate prin căldură şi sensibilitate a oaselor lungi distale, cu sau fără iradiere, spre articulaţiile adiacente şi decolare periostală la radiografie, au fost observate la pacienţi cu FC între 9 şi 25 ani, cu un procent de 70% peste vîrsta de 15 ani. Probabil că această complicaţie creşte în frecvenţă cu vîrsta (5).

Osteoartropatia pulmonară poate duce la infirmitate la adult. Simptomele variază în paralel cu boala pulmonară, tratamentul acesteia putînd beneficia şi de salicilaţi.

Prevalenţa unui tip de artropatie în serii combinate de adulţi a fost de 8%. În cele trei cazuri studiate de Di Sant'Agnese şi colaboratorii, artropatia a apărut la genunchi, glezne, încheieturile mîinilor, fiind asociată cu modificări radiografice tipice de decolare periostală, deşi la două cazuri aceste modificări nu au apărut decît după cîteva săptămîni de la observaţia iniţială. Simptomele articulare au evoluat în paralel cu simptomele pulmonare.

În cazurile raportate de Shwachman şi colaboratorii şi Howie şi Stack; modificările radiografice nu au fost observate (deşi momentul evolutiv în care s-au făcut radiografiile nu a fost specificat). La unii din pacienţii prezentaţi de Howie şi Stack, simptomele au variat în funcţie de starea pulmonară, faţă de alţi pacienţi din acest studiu, cît şi faţă de cei descrişi de Shwachman şi colaboratorii care par să aibă simptome articulare independente de boala pulmonară. La cei cinci pacienţi ai lui Shwachman au fost implicaţi numai genunchii, fără semne inflamatorii şi fără lichid articular; în grupul de cinci pacienţi scoţieni, au fost implicate încheieturile de la mîini, coate, genunchi şi încheieturile metacarpofalangiene, iar la trei pacienţi a fost detectat în sînge factorul reumatoid. Boala complexelor imune a fost mai demult implicată în patogenia şi evoluţia bolii (62). Astfel, durerile de încheieturi la adulţii cu FC pot avea etiologii multiple, dar artropatia poate fi o trăsătură clinică distinctă.

e) **Rinosinuzita**

Modificările radiografice ale sinusurilor au fost observate la 92% pînă la 100% din pacienţii cu FC de toate vîrstele (30). Cea mai comună anomalie este pansinuzita. În unele cazuri numai unele sinusuri sînt opacifiate, sau sinusurile frontale sînt subdezvoltate. Agenţii patogeni recoltaţi din sinusuri includ flora nazală normală, Pseudomonas, E. coli, Streptococcul beta hemolitic şi altele; flora nu a fost corelată cu flora sputei (30). Sinuzita acută este rară. Simptomele sînt variabile şi, de obicei, sînt controlate prin măsuri medicale. Rezultatele intervenţiilor chirurgicale au fost deseori slabe, cu un mare procent de recidive (30).

Polipii nazali apar la aproximativ 10% din copiii cu FC, în comparație cu 41% la adulții din serii combinate (65). Polipii nazali recurenți pot fi simptome ale unor pacienți cu FC nediagnosticați încă. Din cauză că acești polipi nu prezintă infiltrate eozinofilice care sînt comune la polipii de origine alergică și deoarece prevalența polipozei nazale este scăzută în alergii, este probabil ca acești polipi să fie în legătură directă cu procesul bolii și nu rezultatul unei alergii preexistente (9, 10). De obicei, polipii sînt multipli, pot bloca pasajul nazal și tind să reapară, uneori foarte rapid după rezecție. Totuși, cu aportul terapiei steroide, controlul acestei complicații neplăcute a fost îmbunătățit (30).

2. COMPLICAȚII INTESTINALE OBSTRUCTIVE

Exocrinopatia generalizată din FC implică și glandele secretoare de mucus din intestin. Secrețiile glandulare intestinale anormale contribuie probabil la proprietățile fizico-chimice ale materiilor fecale, care pot da naștere complicațiilor intestinale obstructive. Aproximativ 10% din pacienți prezintă obstrucție intestinală neonatală (ileus meconial). În primul deceniu de viață, pot fi observate episoade de obstrucție intestinală și invaginație, dar prevalența complicațiilor obstructive intestinale în FC crește o dată cu vîrsta, ajungînd la 17% în seriile combinate de adulți. Obstrucția totală sau parțială este cauzată de aglomerarea materiilor fecale, de obicei la joncțiunea ileocecală (echivalent meconial), sau de invaginație; poate fi însoțită, în cazuri rare, de volvulus. Mai comună chiar decît obstrucția este prezența maselor de fecale (de obicei în cec) evidențiate la examenul abdominal.

Patogenia exactă a complicațiilor obstructive nu a fost încă elucidată, dar combinarea maldigestiei datorate insuficienței pancreatice, secrețiile anormale ale glandelor intestinale și posibil fluxul și transportul electrolitic anormal în intestin, fac ca bolul fecal să fie semisolid în segmentele unde ar trebui să fie lichid. Excrementele lipicioase care aderă la pereții intestinului pot servi ca punct de plecare pentru invaginație, sau de acumulare, ducînd la aglomerarea acestora. Simptomele în ambele cazuri sînt similare – crampe abdominale și constipație cu sau fără greață și vărsături. Chiar în caz de invaginație, hematochezia e rară și durerile pot fi ușoare. La examenul fizic există, de regulă, o masă tumorală de consistență redusă în cadranul inferior, sau ocazional în altă regiune abdominală. Invaginația este frecvent ileocolică, dar s-au observat și invaginații colocolice și ileoileale.

Radiografiile abdominale pot arăta fie un model tipic de obstrucție intestinală cu anse intestinale dilatate și nivele hidroaerice, sau un model gazos nespecific cu bule aerice în masa fecală. Testul definitiv diagnostic și terapeutic este instilarea de diatrizoat meglumin (Hypaque sau Gastrographin). Pe lîngă evidențierea impactului fecalelor sau a invaginației, în plus, aceste instilații hipertonice, prin introducerea apei în intestin dislocă fecalele aderente și ajută la reducerea invaginației prin presiune hidrostatică. Dacă este necesar, aceste instilații pot fi repetate, cu atenție la balanța hidroelectrolitică, pînă cînd obstrucția este eliminată. Deși administrarea de N-acetilcisteină pe gură și prin instilații sau suplimentele de enzime pancreatice oral și prin instilații dau ocazional rezultate bune (42), tratamentul recomandabil este introducerea megluminei diatrizoatului prin instilații (15).

Operaţia chirurgicală trebuie evitată dacă este posibil, pentru că predispune la complicaţii ulterioare. Manipularea intestinului inflamat poate favoriza formarea de aderenţe, provocînd bariere mecanice care pot cauza obstrucţii intestinale viitoare. Reducerea chirurgicală a invaginaţiei cu plierea ileonului la cec nu a reuşit să împiedice recidiva. Mai mult, dacă este necesară rezecţia, aceasta poate agrava malabsorbţia şi deficitul nutriţional, determinate de insuficienţa pancreatică preexistentă la bolnavii cu FC. De aceea, terapia conservatoare este preferabilă. Într-adevăr, unii autori raportează rezultate dezastruoase ale intervenţiilor chirurgicale chiar în faza acută (25). Intervenţia chirurgicală, poate fi totuşi necesară dacă pacientul prezintă stare toxică, face febră şi leucocitoză sau nu răspunde la tratamentul conservator.

Deoarece obstrucţia intestinală are tendinţă la recidivă, terapia preventivă de întreţinere este indicată după primul episod obstructiv sau atunci cînd masele de fecale sînt identificate în mod repetat la examen fizic. Doze mari de sulfosuccinat de sodiu-dioctil, menţinerea unei substituţii adecvate cu enzime pancreatice sau administrarea orală de N-acetilcisteină pot fi de ajutor. Chiar şi cu o asemenea profilaxie, episoadele obstructive se repetă la mai mult de jumătate din pacienţi (15).

Unii adulţi cu FC nediagnosticată se prezintă cu obstrucţie intestinală. Din cauza durerilor abdominale şi a masei mari din cadranul inferior drept, aceşti pacienţi pot fi greşit diagnosticaţi cu apendicită sau abces periapendicular. La intervenţia chirurgicală, diagnosticul corect este sugerat de aspectul vîscos al fecalelor din ileon, iar dacă este efectuată rezecţia, prin aspectul histologic al glandelor mucoase din apendice (66). Aglomerarea fecalelor este neobişnuită la adulţii care nu au FC şi care nu sînt imobilizaţi. Invaginaţia este, de asemenea rară, deşi existenţa diverticulului poate constitui punct de plecare pentru invaginaţie. Astfel, invaginaţia sau aglomerarea fecală la adulţi tineri, în absenţa unor predispoziţii evidente trebuie să ducă la suspiciunea de FC.

Invers, frecvenţa crescută a maselor în cadranul inferior drept şi dureri abdominale la adulţii cu FC pot îndepărta bănuiala afectării apendicelui sau a altor organe, cum ar fi ovarul. În mod ocazional, la pacienţii cu FC, abcesele periapendiculare pot avea evoluţie subacută din cauza terapiei cu antibiotice pentru boala pulmonară, scăpînd decelării perioade lungi de timp. Evaluarea atentă este foarte importantă cînd asemenea simptome sînt prezente la aceşti pacienţi.

3. BOALA DE FICAT

Cea mai frecventă leziune hepatică în FC este ficatul gras, care apare în 15% pînă la 30% din pacienţii de toate vîrstele (55). De asemenea, la pacienţii cu cord pulmonar decompensat se produce şi congestia cronică pasivă.

Totuşi, patologia hepatică primară este descrisă în FC. Un tip distinct de ciroză biliară focală, caracterizat prin concreţiuni eozinofilice în ductele bilioportale, proliferarea ductelor biliare, infiltrate inflamatorii şi uneori fibroză difuză au fost observate în cazurile autopsiate, la peste un sfert din pacienţi (5, 55). Aproximativ aceeaşi proporţie dintre pacienţi prezintă anomalii ale enzimelor serice hepatice, deşi corelaţia cu modificările histologice nu a fost stabilită. Puţini pacienţi (2–5%) dezvoltă ciroză multilobulară (5, 55). Aceştia prezintă semne şi simptome ale hipertensiunii portale

(ascită, varice și hipersplenism) cît și semne și simptome de insuficiență hepatică (hipoalbunemie, hipoprotrombinemie, encefalopatie). Insuficiența hepatică însoțită de hemoragie gastrointestinală este cauza a aproape tuturor deceselor nepulmonare datorate FC după copilărie (15). Prevalența cirozei focale sau generalizate crește probabil cu vîrsta (55).

4. BOALA CĂILOR BILIARE

Cazurile autopsiate arată că aproximativ o treime din pacienții cu FC prezintă anomalii ale căilor biliare, iar studiile funcționale relevă incidența în timpul vieții între 40% și 50% din cazuri (43).

Microlitiaza este frecventă la pacienții cu FC de toate vîrstele (55). Totuși, colelitiaza și anomaliile care rezultă, sînt mai frecvente la adulți (43), deși pot fi nevizualizabile prin colecistografie orală (43, 70). Insuficiența pancreatică poate fi răspunzătoare pentru unele cazuri de nevizualizare; 27% din pacienții dintr-un grup, al căror colecist nu a putut fi vizualizat după doze orale consecutive de substanță de contrast, aveau colangiografia intravenoasă normală (43). Calculii apar cam la 12% din pacienți (43).

Colelitiaza din insuficiența pancreatică a fost atribuită formării bilei litogenice prin întreruperea circulației enterohepatice a acizilor biliari (56). Suplimentele de enzime pancreatice înlătură malabsorbția acizilor biliari, trebuind astfel continuată administrarea lor și la adult, chiar dacă nu mai prezintă simptomatologie. Urmărirea bolnavilor cu FC a depistat colelitiază atît la cei cu secreție normală de enzime pancreatice, cît și la cei cu insuficiență pancreatică; probabil mucinele anormale servesc ca punct de pornire pentru formarea calculului și provoacă îmbolnăvirea vezicii. Colelitiaza poate fi complicată prin colecistită, intervențiile chirurgicale dovedindu-se eficiente în astfel de cazuri (43).

5. INTOLERANȚA LA GLUCOZĂ

În FC dezvoltarea fibrozei pancreatice determină probabil distrugerea mecanică și „ștrangularea" insulelor Langerhans, producînd disfuncție pancreatică endocrină. Insulinopenia și glucagonopenia în combinație cu alterarea periferică a sensibilității la insulină (75) și anomaliile de receptor duc la o formă de intoleranță la glucoză, care numai rareori produce cetoacidoză și este rareori complicată de vasculopatia diabetică, în ciuda hiperglicemiei prelungite (44). Controlul diabetului se realizează ușor cu doze mici de insulină. Inițial, s-a susținut că datorită progresării în timp a anomaliilor histologice ale pancreasului, endocrinopatia ar deveni mai evidentă și mai gravă o dată cu avansarea în vîrstă. Dar studii longitudinale arată că gravitatea intoleranței la glucoză nu crește peste zece ani (16). Totuși, prevalența hiperglicemiei este probabil mai mare la adulții cu FC decît la copii; aproximativ 9% din adulți au glicozurie netă. Mai mult, rezultatele cercetărilor din ultimii ani sugerează o prevalență mai ridicată a vasculopatiei diabetice decît s-a crezut (57). Deoarece în diabetul zaharat

dezvoltarea vasculopatiei depinde de durata hiperglicemiei (printre alți factori) ne putem aștepta ca o dată cu creșterea supraviețuirii la pacienții cu FC să fie observate mai frecvent nefropatia, retinopatia și vasculopatia diabetică.

6. COMPLICAȚII REPRODUCTIVE

a) Femei

Fetele cu FC cresc și se dezvoltă mai încet decît frații lor sănătoși. Boala cronică, infecțiile pulmonare cronice, malnutriția și subponderabilitatea, singure sau coroborate, provoacă întîrzierea instalării menstruației cu aproximativ doi ani (26). Totuși, majoritatea femeilor cu FC au cicluri menstruale normale, dezvoltă caractere sexuale secundare normale și au libidou normal. Menstre neregulate, cicluri anovulatorii și amenoree secundară sînt relativ comune în timpul exacerbării bolii pulmonare și contribuie probabil la infertilitatea relativă a femeilor cu FC.

Din punct de vedere anatomic, tractul reproducător feminin este normal. Totuși, mucusul cervical are un conținut redus de apă și probabil că nu are loc modificarea normală a vîscozității de la mijlocul ciclului care să favorizeze penetrația spermei (36). Acest mucus cervical gros formează o barieră mecanică pentru spermă și poate fi răspunzător pentru fertilitatea redusă. Evidențierea, într-un caz de infertilitate, a acestui mucus vîscos și insuficient, care nu-și modifică caracteristicile la mijlocul ciclului (testul „ferigă" negativ) trebuie să conducă imediat spre evaluări privind FC.

Vaginita pare a fi, de asemenea, frecventă. Administrarea de antibiotice pentru infecția pulmonară și intoleranța la glucoză predispun la infecțiile cu Candida; vaginita nespecifică pare a fi iarăși frecventă. Cervicita, eroziunile cervicale și hiperplazia glandelor mucoase din cervix sînt aspecte patologice comune (50). Pentru aceste motive, consultația ginecologică este importantă în tratarea femeilor cu FC.

În ciuda fertilității aparent reduse, femeile cu FC pot fi însărcinate. Un sondaj al Centrului Nord American de Fibroză Chistică a studiat un lot de 129 femei cu FC însărcinate (11). În 25 de cazuri au fost efectuate avorturi terapeutice. Nu s-au înregistrat decese pe timpul sarcinii, deși 12% din femeile care au dus sarcina la termen au murit la șase luni de la naștere. Aceste femei au prezentat boală pulmonară moderată sau gravă înainte de a rămîne gravide, cu exacerbări în timpul sarcinii. Mortalitatea postpartum a fost aceeași cu rata mortalității în FC în funcție de vîrstă și sex. Peste un sfert din nașteri au fost premature și pierderea fetusului s-a produs în 11 % din cazuri ($p<0,005$); aceste complicații au fost asociate în mod semnificativ cu moartea mamei în decurs de doi ani. Sarcina a fost complicată prin insuficiență cardiacă congestivă în 13% din cazuri și prin creșteri reduse în greutate în 41% (11). Ambele complicații reflectă probabil boala pulmonară a mamei.

O insuficiență cardiacă dreaptă se poate decompensa prin creșterea dramatică a volumului de sînge în timpul celui de al doilea trimestru, iar subponderabilitatea este asociată cu starea pulmonară. Luate împreună, aceste rezultate sugerează că pentru femeile cu afectare pulmonară severă, sarcina este riscantă atît pentru ele cît și pentru făt. De asemenea, boala pulmonară gravă pe timpul sarcinii, poate necesita utilizarea unor medicamente ce pot afecta fătul (deși nu s-au înregistrat cazuri de suferință a fătului din cauza medicamentelor mamei) (11). În plus, toți copiii unei femei cu FC vor fi obligatoriu heterozigoți.

Pe de altă parte, datele lui Cohen și colaboratorii, arată că 85 din 97 (88%) femei cu FC au avut copii viabili și aparent sănătoși. Malformații congenitale majore, cu excepția unui caz de FC, nu au fost observate. De aceea, ducerea bună la termen a sarcinii este obișnuită în FC, mai ales dacă mama are o afectare pulmonară ușoară. Din cauza acestor considerente, sfătuirea pacientei și a partenerului ei trebuie să fie individualizată cu explicarea clară a riscurilor potențiale.

Infertilitatea voluntară este frecventă la femeile cu FC cărora le este teamă de riscurile legate de sarcină, de implicațiile genetice pentru copil și de posibilitatea ca acest copil să-și piardă prematur mama. Contracepția poate ridica probleme pentru aceste paciente. Metodele cu barieră (prezervative sau diafragmă) sînt descori cele mai potrivite. Dispozitivul intrauterin poate să nu fie potrivit pentru nulipare și chiar dacă poate fi suportat, este așteptat un eșec la două-trei cazuri din o sută femei pe an. Contracepția orală poate cauza exacerbarea suferinței pulmonare, agravarea sau chiar determinarea cervicitei polipoide (18) și se asociază cu disfuncție hepatică și trombogenică. Totuși, contraceptivele orale pot fi utilizate într-o doză cît se poate de scăzută atunci cînd este asigurată urmărirea ginecologică și pulmonară. Sterilizarea poate fi aleasă cu mare grijă.

Complicațiile ginecologice ale FC sînt variate și tocmai de aceea este necesară examinarea atentă, individuală, evaluarea și urmărirea. Deoarece gravitatea bolii pulmonare poate influența capacitatea pacientei de a avea raporturi sexuale satisfăcătoare și de a suporta o sarcină, este esențială cooperarea între cei care efectuează tratamentul ginecologic și cel pulmonar, pentru prevenirea complicațiilor psihosociale ale disfuncției sexuale sau reproductive.

b) **Bărbați**

Ca și în cazul femeilor, bărbații cu FC pot suferi o întîrziere de creștere și de maturizare sexuală, dar axa pituitaro-gonadică este intactă (58), iar libidoul și caracterele sexuale secundare se dezvoltă normal. Totuși, spre deosebire de femei, majoritatea pacienților bărbați prezintă o anomalie anatomică a tractului reproducător. În timpul vieții fetale sau neonatale ductele deferente sînt probabil blocate cu material vîscos și devin atrezice. Epididimul și veziculele seminale sînt fie absente, fie anormale. Deși spermatogeneza activă este prezentă în testicole, nu apare spermă la ejaculare din cauza acestei obstrucții mecanice. Glanda prostată este totuși normală. Se estimează că peste 95 % din bărbații cu FC prezintă azoospermie; totuși, există pacienți care elimină sperma în mod normal și au copii (58), au fost identificate tracte reproducătoare masculine normale la autopsie.

Deoarece puțini bărbați cu FC sînt fertili, trebuie efectuată analiza seminală înainte de orice măsură. În mod obișnuit analiza seminală se efectuează atunci cînd se ajunge la maturizare sexuală, dar înaintea începerii relațiilor sexuale. Bărbatul cu FC nefertil tipic are un volum mic de ejaculare, de obicei sub 2 ml și frecvent mai mic de 1 ml și nu conține spermă. În unele cazuri, din cauza volumului ejaculat redus nu se pot face studii mai aprofundate (69). Azoospermia obstructivă trebuie să fie confirmată, dacă este posibil, de conținutul redus în fructoză. Alte date anormale includ *p*H scăzut, conținut ridicat de acid citric și creșterea fosfatazei acide (69). Unii bărbați cu FC fertili au o analiză seminală normală, alții au un număr normal de spermatozoizi într-un volum redus, cu *p*H și conținut în fructoză scăzute.

Sfătuirea bărbaților fertili trebuie să includă informații despre genetică și despre boala lor. Bărbatul infertil trebuie încurajat să-și informeze partenera. Dacă cuplul dorește să crească copii, sînt posibile adoptarea sau însămînțarea artificială. Reconstrucția ductelor nu s-a realizat la bărbații cu FC.

7. PSIHOSOCIAL

Boala cronică și limitările pe care le impune asupra potențialului pacientului pot ridica probleme psihosociale pentru acesta. Invers, atitudinea și concepția de viață proprie fiecărui pacient, afectează evoluția bolii atît de puternic încît acestea sînt incluse în scopurile de prognostic (71). Complicațiile psihosociale ale FC au un specific de vîrstă din cauză că dezvoltarea și maturizarea psihologică aduce noi probleme, cu fiecare etapă de dezvoltare.

Unele din consecințele psihosociale sînt acelea ale tuturor bolilor cronice care se instalează în copilărie; copilul crește arătînd și simțindu-se diferit (67). În adolescență, deviația fizică de la normal este deseori greu suportată de individ și de cei din grupul său de vîrstă. Pacientul cu FC poate fi subponderal, mic de statură, cu torace în butoi și dezvoltare sexuală întîrziată. Ca o consecință a tratamentului cu tetraciclină în copilărie, dinții săi pot fi afectați. De asemenea, necesitatea de a lua medicamente și de a-și consuma timpul cu terapia fizică îl deosebește de colegii de clasă. Dezvoltarea relațiilor cu colegii din grupul său poate fi dificilă.

Adaptarea sexuală poate fi complicată prin întîrzierea maturizării sexuale, jena pentru celelalte stigmate fizice ale bolii (ex.: tuse cronică sau gaze), multiplele dificultăți ginecologice la femei și infertilitatea pentru ambele sexe. Totuși, majoritatea pacienților peste 25 ani se căsătoresc și peste 80% din mariajele studiate în două grupuri sînt bune (15, 62). Adaptarea sexuală în căsătoriile în care un partener are FC este deseori destul de bună. În general, adaptarea sexuală în căsătorie nu este legată de gravitatea bolii partenerului cu FC (45). Astfel, în ciuda potențialului și a dificultăților reale, mulți pacienți cu FC realizează relații heterosexuale foarte bune.

Ocupația contribuie mult la echilibrul personalității, mai ales printre bărbați, dar, de asemenea, din ce în ce mai mult între femei. Pacienții cu FC trebuie deseori să facă concesii în ceea ce privește educația și profesiunea lor din cauza limitelor lor fizice. Alegerea ocupației trebuie făcută cunoscînd că unii iritanți ca praful, fumul sau fumatul pot agrava boala de plămîni și capacitatea fizică de muncă poate descrește ulterior. Astfel, este preferabilă o ocupație sedentară uneia care necesită muncă fizică. Deși aceste considerente limitează alegerea ocupațiilor, adulții cu FC au obținut succese educaționale și profesionale remarcabile (15, 62). Într-unul din studii, munca s-a dovedit a fi o sursă majoră de respect față de sine la pacienții cu FC. Totuși, chiar și acei indivizi care obțin locuri de muncă satisfăcătoare trebuie să facă față unor cheltuieli medicale deosebite, care le pun în pericol siguranța financiară. În unele cazuri pacienții trebuie să renunțe la beneficiile unei asigurări de sănătate pentru a-și păstra serviciul. Dificultățile financiare reprezintă un stress major pentru adulții cu FC care muncesc (67).

Copilul cu FC este dependent de părinții săi din cauza tratamentului complex de zi cu zi. De aceea instruirea pentru un mod independent de viață poate fi dificilă și

poate genera conflicte distructive: neconcordanță cu sfatul medicului sau comportament riscant, cum ar fi fumatul sau chiar întreruperea programului de tratament. Pacientul își poate camufla opoziția, motivînd dificultăți logice, cum ar fi „nu există medic de FC în localitate", „nu există asistență de terapie posturală", „sînt prea ocupat pentru a vedea un medic sau a mă interna la spital" sau „e prea jenant să știe tot dormitorul că am nevoie de terapie posturală". Deteriorarea pulmonară se poate produce în această perioadă. Adaptarea în etapa de separare-individualizare pare a fi foarte legată de modul în care familia discută subiectul în anii preadolescenței și adolescenței; astfel, această perioadă oferă posibilitatea unor abordări preventive (7). Totuși, separarea majorității pacienților mai în vîrstă este realizată cu succes.

Succesul în viața adultă depinde în mare măsură de sănătatea psihologică a părinților. Dacă ei încurajează dezvoltarea stimei față de sine însuși prin atingerea unor cote afective sau cognitiv-intelectuale cît mai înalte, pacientul are o bună posibilitate de a-și menține moralul pentru el însuși în ciuda bolii sau a disabilității. Dacă ei încurajează activitatea independentă, pacientul se poate dezvolta în sensul asumării responsabilității pentru propriul program de tratament.

Deși problemele produse de conturarea personalității în adolescență pot fi prelungite la pacienții cu FC, confruntarea lor cu moartea are loc mai devreme. În acest proces al morții, pacienții depășesc aceste probleme. În afară de a fi preocupați de ei înșiși, pacienții sînt preocupați de starea financiară și emoțională a celor care le vor supraviețui. Provizia de ajutor moral, emoțional și medical în timpul procesului morții este o obligație majoră a medicului care îngrijește pacienții cu FC.

REZUMAT ȘI CONCLUZII

Numărul tot mai mare de adulți cu FC este o dovadă a îmbunătățirilor aduse în ultimele decenii în tratament. Totuși, acest grup de pacienți prezintă mereu noi probleme. Complicații mai puțin frecvente sau care nu interesează copilul, cum ar fi pneumotoraxul sau hemoptizia masivă, afectează serios un număr mare de adulți. Pe de altă parte, unele complicații care au creat probleme mari în copilărie, cum ar fi insuficiența pancreatică, sînt mai puțin grave la vîrsta adultă. Unele anomalii anatomice prezente de la naștere devin relevante numai la maturitate, cum ar fi secrețiile anormale de mucus cervical sau atrezia ductelor deferente. La nivel psihosocial, tulburările de adaptare într-o societate complexă sînt intensificate de realitățile medicale și nesiguranța unei boli cronice și în ultimă instanță mortală.

În mod tradițional, FC a fost tratată de pediatri din cauza duratei de viață foarte limitate. Acum, cînd jumătate din pacienții cu FC ajung la vîrsta adultă, vechile reguli devin prea înguste. Scopurile pacienților cu FC depășesc țelul de a rămîne în viață; ei doresc independență, succese sociale și profesionale și vor să-și asume responsabilitatea vieții lor.

Adulții cu FC ne uimesc cu problemele lor complicate, cu succesele pe care le obțin. Ei ne provoacă la găsirea și dezvoltarea unor noi modalități de îngrijire.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXANDRU E., POPA I., BUGARIN, O. *Mucoviscidoza la copil.* Ed. Med., București, 1976.
2. ANDERSEN D.H., *Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease.* Am. J. Dis. Child. 56: 344, 1938.
3. ANDERSON C.M., FREEMAN, M., *Sweat test results in normal persons of different ages compared with families with fibrocystic disease of the pancreas.* Arch. Dis. Child, 35:581, 1960.
4. BANK S., MARKS I.N. – NOVIS B. *Sweat electrolytes in chronic pancreatitis,* Dig. Dis. Sci., 23:178, 1978.
5. BLESSING J., WALKER J., MAYBARY, B. et al., *Pseudomonas cepacia and maltophilia in the cystic fibrosis patient,* Am. Rev. Respir. Dis., 119:262, 1979.
6. BOAT T.F., DI SANT'AGNESE P.A., WARWICK W.J. et al., *Pneumothorax in cystic fibrosis.* JAMA. 209:1498, 1969.
7. BOYLE I.R., DI SANT'AGNESE P.A., SACH S. et al., *Emotional adjustement in adolescents and young adults with cystic fibrosis,* J. Pediatr., 88:318, 1976.
8. COREY M.L., *Longitudinal studies in cystic fibrosis,* Sturgess J.: Perspectives in Cystic Fibrosis, Mississauga, Ontario, Canada, Imperial Press. Ltd., 1980, p. 246.
9. CERNELC D., POVHE B. *Ultrastructural specificity of endonasal polyposis in patients with mucoviscidosis,* Sturgess J.: Perspectives in Cystic Fibrosis, Mississauga, Ontario, Canada, Imperial Press Ltd., 1980, p. 40a.
10. CAPLIN I., *Are nasal polyps an allergic phenomenon?,* Ann. Allergy, 29:631, 1971.
11. COHEN L.F., DI SANT'AGNESE P.A., FRIEDLANDER J., *Cystic fibrosis and pregnancy,* A national survey, Lancet, 2:842, 1980.
12. DI SANT'AGNESE P.A., *Cystic fibrosis of the pancreas,* Am. J. Med., 21:406, 1966.
13. DI SANT'AGNESE P.A., DAVIS P.B., HUBBARD V.S., *Low sweat electrolytes in a pacient with cystic fibrosis,* Am. J. Med., 69:643, 1980.
14. DI SANT'AGNESE P.A., POWELL G.F., *The eccrine sweat defect in cystic fibrosis of the pancreas (mucoviscidosis),* Ann. NY Acad. Sci., 93:555, 1962.
15. DI SANT'AGNESE P.A., DAVIS P.B., *Cystic fibrosis in adults: 75 cases and a review of 232 cases in the literature,* Am. J. Med., 66:121, 1979.
16. DAVIS P.B., DEL RIO S., MUNTZ J.A. et al., *Sweat chloride concentration in adults with pulmonary disease,* Am. Rev. Respir. Dis., 128:34, 1983.
17. DAVIS P.B., DI SANT'AGNESE P.A., *Assisted ventilation for patients with cystic fibrosis,* JAMA, 239:1851, 1978.
18. DOOLEY R.B., BRAUNSTEIN, H., OSHER A.B., *Polypoid cervicitis in cystic fibrosis patients receiving oral contraceptives,* Am. J. Obstet. Gynecol., 118:971, 1974.
19. FORSTNER G., GALL G., COREY M. et al., *Digestion and absorbtion of nutrients in cystic fibrosis,* Sturgess J., Perspectives in Cystic Fibrosis, Mississauga, Ontario, Canada, Imperial Press Ltd., 1980, p. 137.
20. FRIEDMAN P.G., HARWOOD I., *Adult cystic fibrosis: Radiologic findings and pathologic correlation,* Sturgess J., Perspectives in Cystic Fibrosis, Mississauga, Ontario, Canada, Imperial Press Ltd., 1980, p. 159.
21. FINK R.J., DOERSHUK C.F., BOAT T.F. et al., *Pulmonary function and morbidity in 40 adult patients with cystic fibrosis,* Chest 74:643, 1978.
22. GASKIN E., GURWITZ D., COREY M. et al., *Improved pulmonary function in cystic fibrosis in patients without pancreatic insuficiency,* Sturgess J., Perspectives in Cystic Fibrosis, Mississauga, Ontario, Canada, Imperial Press Ltd., 1980, p. 226.
23. HUBBARD V.S. HEAD G.L., SHAWKER T.H. et al., *Radiological and ultrasound evoluation of gallbladden in pacients with cystic fibrosis,* Pediatr. Res., 12:324, 1978.
24. HOLSCLAW D.S., GRAND R.J., SHWACHMAN H., *Massive hemoptysis in cystic fibrosis,* J. Pediatr., 76:829, 1970.
25. HODSON M.E., MEARUS M.B., BATTEN J.C., *Meconium ileus equivalent in adults with cystic fibrosis of pancreas: A report of six cases.* Br. Med. J., 2:791, 1976.
26. HOLSCLAW D.S., *Cystic fibrosis: Overview and pulmonary aspects in young adults,* Clin. Chest Med., 1:407, 1980.

27. ISLES A., LEVISON H., NEW H.C. et al., *Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: An emerging problem.* Cyst. Fibrosis Club Abstr. 23:3, 1982.
28. JOHANNA M., ROMMENS MICHAEL C., IANUZZI BAT-SHEVA KEREM, MITCHELL L. DRUMM GEORG MELMER MICHAEL DEAN, RICHARD ROZMAHEL, JEFFERY L. COLE, DARA KNEDY, JOHN R. RIORDAN, LAP-CHEE TSUI, FRANCIS S. COLLINS, *Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping,* Science, 1989, p. 245, 1059–1161.
29. JAFFE B.F., GRAHAM W.P., GOLDMAN L., *Post infancy intestinal obstruction in children with cystic fibrosis,* Arch. Surg., 92:337, 1966.
30. JAFFE B.F., STROME M., KHAW K-TI. et al., *Nasal polypectomy and sinus surgery for cystic fibrosis: A 10-year review,* Otolaryngol. Clin. North Am., 10:81, 1977.
31. KRAEMER R., RUDENBERG A., HADORN B. et al., *Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value,* Acta Pediatr. Scand., 67:33, 1978.
32. KOCH E., BOHN H., RICK W. et al., *Die erbliche Mucovisdosis des Erwachsenen als unerwartet haufige Ursache chronischer Bronchialleiden und ihrer Folgen,* Internist., 2:35, 1960.
33. KARLISH A.J., TARNOKY A.L., *Mucoviscidosis and chronic lung disease,* Proc. Roy. Soc. Med., 54:980, 1961.
34. KNOKE J.D., STERN R.C., DOERSHUK C.F. et al., *Cystic fibrosis: The prognosis for five-year survival,* Pediatr. Res., 12:676, 1978.
35. KNIGHT R.K., BATTEN J.C., *Pneumothorax in cystic fibrosis,* Sturgess J., Perspectives in Cystic Fibrosis, Mississauga, Ontario, Canada, Imperial Press Ltd., 1980, p. 376.
36. KOPITO L.E., KOSASKY H.S., SHWACHMAN H., *Water and electrolytes in cervical mucus from patients with cystic fibrosis,* Fertil. Steril., 24:512, 1973.
37. KATTWINKEL J., TAUSSIG L.M., McINTOSH C.L. et al., *Intrapleural instillation of quinacrine for recurrent pneumothorax,* JAMA, 226:557, 1973.
38. LANDAU L.I., PHELAN P.D., *The spectrum of cystic fibrosis,* A. Rev. Respir. Dis., 108:593, 1973.
39. LESTER L.A., EGGE A.C., HUBBARD V.S. et al., *Echocardiography in cystic fibrosis: A proposed scoring system,* J. Pediatr. 97:742, 1980.
40. LEVITSKY S., LAPEY A., DI SANT'AGNESE P.A., *Pulmonary resection for life-threatening hemoptysis in cystic fibrosis,* JAMA, 213:125, 1970.
41. LUCK S.R., RAFFENSPERGER J.G., SULLIVAN H.J. et al., *Management of pneumothorax in children with chronic pulmonary disease,* J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 74:834, 1977.
42. LILLIBRIDGE C.B., DOCTER J.M., EIDELMAN S., *Oral administration of n-acetylcysteine in the prophylaxis of „meconium ileus equivalent",* J. Pediatr., 71:887, 1967.
43. L'HEUREUX P.R., ISENBERG J.N., SHARP H.L. et al., *Gallbladder disease incystic fibrosis,* Am. J. Roentgenol., 128:953, 1977.
44. LIPPE B.M., KAPLAN S.A., NEUFELD N.D. et al., *Insulin receptors in cystic fibrosis: Increased receptor number and altered affinity,* Pediatrics, 65:1018, 1980.
45. LEVINE S.B., STERN R.C., *Sexual function in cystic fibrosis,* Chest, 81:422, 1982.
46. MACLEAN W.E., TRIPP R.W., *Cystic fibrosis with edema and falsely negative sweat test,* J. Pediatr., 83:86, 1973.
47. MENENDEZ R., MATHER F., WARING W.W., *Long-term patterns of obstructive lung disease in cystic fibrosis,* Chest, 77:321, 1980.
48. NICOLAU S., POPA I., FELDIOREANU, E., *Mucoviscidoza (Fibroza chistică),* referat general, Pediatria, 1988, Nr. 4, p. 289–304.
49. NOUSIA-ARVANITAKIS S., ARVANITAKIS C., DESAI, N. et al., *Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis by the synthetic peptide N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid,* J. Pediatr., 92:734, 1978.
50. OPPENHEIMER E.H., ESTERLY J.R., *Observations on cystic fibrosis of the pancreas.* VI, The uterine cervix, J. Pediatr., 77:991, 1970.
51. POPA I., Capitol „*Mucoviscidoza*", Actualități în pediatrie, Timișoara, 1983, p. 201–248.
52. POPA I., și colab., *Rezultatele unui studiu-pilot în depistarea neonatală a mucoviscidozei,* Pediatria, 1988, Nr. 2, p. 151–156.

53. RACHELEVSKY G.S., OSHER A., DOOLEY R.E. et al., *Coexistant respiratory allergy and cystic fibrosis*, Am. J. Dis. Child., 128:355, 1974.
54. REYNOLDS H.I., DI SANT'AGNESE P.A., ZLERDT C.H., *Mucoid Pseudomonas aeruginosa, a sign of cystic fibrosis in young adults with chronic pulmonary disease?*, JAMA, 236:2190, 1976.
55. ROY C.C., *Gastrointestinal and hepatobiliary complications: Changing pattern with age*, Sturgess J., Perspectives in Cystic Fibrosism Mississauga, Ontarion, Canada, Imperial Press Ltd., 1980, p. 190.
56. ROY C.C., WEBER A.M., MORIN C.L. et al., *Abnormal biliary lipid composition in cystic fibrosis. Effect on pancreatic enzymes*. N. Eng. J. Med., 297:1301, 1977.
57. RODMAN H.M., MATTEWS L.W., NUSSBAUM E., et al., *Chronic complications of diabetes in CF patients*, Sturgess J., Perspectives in Cystic Fibrosis, Mississauga, Ontario, Canada, Imperial Press Ltd., 1980, p. 31a.
58. ROSEN S.W., WEINTRAUB B.D., *Monotropic increase of serum FSH correlated with low sperm count in young men with idiopathic oligospermia and aspermia*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 32:410, 1971.
59. *** *Survival Studies of Patients with Cystic Fibrosis*, 1978 Report, Rockville, Maryland, Cystic Fibrosis Foundation.
60. STERN, R.C., BOAT, T.F., DOERSHUK, C.F., et al., *Cystic fibrosis diagnosed after age 13*, Ann. Int. Med., 87:188, 1977.
61. SARSFIELD J.K., DAVIES J.M., *Negative sweat test in cystic fibrosis*, Arch. Dis. Child., 50:463, 1975.
62. SHWACHMAN H., KOWALSKI M., KHAW, K.T., *Cystic fibrosis: a new outlook*. Medicine, 56:129, 1977.
63. SCHWARTZ E.E., HOLSCLAW D.S., *Pulmonary involvement in adults with cystic fibrosis*, Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med., 122:708, 1974.
64. STERN R.C., WOOD R.E., BOAT T.F. et al., *Treatment and prognosis of massive hemoptysis in cystic fibrosis*, Am. Rev. Respir. Dis., 117:825, 1978.
65. SHWACHMAN H., KULCZYCHI L., MUELLER H. et al., *Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis*, Pediatrics, 30:389, 1962.
66. SHWACHMAN H., HOLSCLAW D.S., *Examination of the appendix at laparotomy as a diagnostic clue in cystic fibrosis*, N. Engl. J. Med., 286:1300, 1972.
67. STRAUSS G.D., PEDERSEN S., DUDOVITZ D., *Psychosocial support for adults with cystic fibrosis*, Am. J. Dis. Child., 133:301, 1979.
68. TAGER I., SPEIZER F.E., *Role of infection in Chronic bronchitis*, N. Engl. J. Med., 292: 563, 1975.
69. KAPLAN E., SHWACHMAN H., PERLMUTTER A.D. et al., *Reproductive failure in males with cystic fibrosis*, N. Engl. J. Med., 279:65, 1968.
70. KATTWINKEL J., TAUSSIG L.M., STATHAND B.E. et al., *The effects of age on alkaline phosphatase and other serologic liver function test in normal subjects and patients with cystic fibrosis*, J. Pediatr., 82:234, 1973.
71. TAUSSIG L.M., KATTWINKEL J., FRIEDEWALD W.T. et al., *A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis*, J. Pediatr., 82:380, 1973.
72. ZIERDT C.H., WILLIAMS R.L., *Serotyping of Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with cystic fibrosis of the pancreas*, J. Clin. Microbiol. 1:521, 1976.
73. WALLWORK J., BRENCHLEY P., McCARTHY J. et al., *Some aspects of immunology in patients with cystic fibrosis*, Clin. Immunol, 18:303, 1974.
74. WAGENER J.S., TAUSSIG L.M., BURROWS B. et al., *Comparison of lung function and survical patterns between cystic fibrosis and emphysema or chronic bronchitis patients*, Sturgess J., Perspectives in Cystic Fibrosis, Mississauga, Ontario, Canada, Imperial Press Ltd., 1980, p. 236.
75. WILMSHURST E.G., SOELDNER J.S., HOLSCLAW D.S. et al., *Endogenous and exogenous insulin response in patients with cystic fibrosis*, Pediatrics, 55:75, 1975.

REUMATOLOGIE

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Prof. dr. HORAŢIU D. BOLOŞIU
Clinica Medicală II, UMF Cluj-Napoca

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cu etiologie necunoscută, prototipul colagenozelor, care afectează predominent femeile în perioada fertilă şi realizează un tablou clinic de afectare multisistemică şi viscerală al cărui substrat morfopatologic este necroza fibrinoidă a vaselor mici îndeosebi de la nivelul seroaselor, iar marca imunopatologică este o mare varietate de anticorpi antinucleari (AAN).

Epidemiologie. LES afectează cu predilecţie femeile (85% sau raport 9F/1B) tinere (între 15–44 ani, cu o medie în jur de 30 ani). Preponderenţa cazurilor feminine este mai mare la vîrste tinere şi pentru formele viscerale. Incidenţa bolii este de 5–15 cazuri/100 000 locuitori, iar prevalenţa de circa 70 cazuri/1 000 000 locuitori, se pare mai mare la populaţiile de rasă neagră.

Etiopatogenie. Etiologia LES este necunoscută, dar există argumente care sugerează intervenţia unei combinaţii de factori ereditari şi imunologici în patogenia bolii.

a) *Rolul factorilor genetici*

LES manifestă un grad de agregare familială, boala întîlnindu-se la 5% din rudele de sînge ale lupicilor, adică de cîteva sute de ori mai frecvent decît în populaţia generală. Mai mult, în familiile bolnavilor cu LES pot fi evidenţiate frecvent anomalii imunologice asimptomatice sau alte boli autoimune.

Gemenii monozigoţi sînt concordante pentru LES sau poartă AAN în 69% din cazuri, prezentînd concordanţă pentru hiperglobulinemie în 92% din cazuri. În schimb, perechile de gemeni dizigoţi sînt concordanţi pentru LES doar în proporţii de 5%. Aceste date pledează convingător pentru intervenţia eredităţii în producerea acestei boli, dar lasă loc şi intervenţiei factorilor de mediu (treimea de gemeni monozigoţi discordanţi). Calculele efectuate pe baza acestor date par să indice intervenţia mai multor gene, cel puţin patru, care, în baza datelor care arată că moştenirea de la părinţi la copii este aproximativ la fel de frecventă ca şi concordanţa frate-frate (negemeni), justifică presupunerea că cel puţin unele dintre acestea se transmit după modul dominant.

LES se asociază semnificativ cu antigenele de histocompatibilitate HLA–DR2 şi DR3, în timp ce fenotipul HLA–DR4 şi DR5 oferă o oarecare „protecţie". Aceste observaţii, valabile deocamdată numai pentru unele populaţii caucasiene, au permis să se calculeze riscul relativ faţă de LES al purtătorilor HLA–DR2 sau DR3, care este de aproximativ trei ori mai mare în comparaţie cu populaţia generală, şi aduc argumente în favoarea ipotezei potrivit căreia validarea predispoziţiei genetice faţă de boală se face cu mare probabilitate în sfera autoimunităţii.

În concluzie, posibilitatea ca un descendent dintr-un părinte cu LES să facă boala este de 3–5%, fapt depinzînd într-o oarecare măsură de factori peristatici.

b) *Rolul factorilor de mediu*

Aproximativ 30% din cazurile de LES se exacerbează în urma expunerii la soare. Radiația ultravioletă este cunoscută ca putînd produce denaturarea ADN cu formare de dimeri timinici cu proprietăți antigenice. O posibilă interpretare patogenetică ar fi că factorii radianți de natură cosmică ar produce mutații în genomul celulelor germinative (explicînd în parte prevalența feminină a bolii și frecvența ei ridicată în asociere cu sindromul Klinefelter al cărui fenotip este XXY) sau în cel al celulelor somatice (de exemplu în celulele limfoide pentru a produce alterarea mecanismului de recunoaștere imunologică a *self*-ului).

Rolul infecției (de tip lent?) cu virusuri C în determinarea bolii este argumentat de o serie de constatări indirecte:

– implicarea acestor organisme în boala autoimună spontană a șoarecilor NZB/NZWF1 și în lupusul canin, modele animale de LES;

– apariția anticorpilor anti ADN dublu-catenar (viral?);

– evidențierea unor structuri *virus-like* în țesuturi (de exemplu aspect similar nucleocapsidelor de mixovirusuri în celulele endoteliale din rinichi) și a unor anticorpi antivirali (îndeosebi în formele cu afectare neurologică) și izolarea ocazională a unor componente ale virusurilor C din rinichii bolnavilor.

Numeroase substanțe chimice, îndeosebi medicamente, sînt implicate în precipitarea evoluției și chiar declanșarea LES. Asocierile cele mai bine documentate privesc procainamida, hidralazina, izoniazida și unele anticonvulsivante. Între 50–75 % din bolnavii tratați cu doze suficiente de procainamidă sau hidralazină timp de 6–12 luni dezvoltă AAN. „Lupusul farmacologic" este mai frecvent la subiecții acetilatori lenți, iar cel hidralazinic se asociază semnificativ cu fenotipul HLA–DR4. Este probabil ca aceste medicamente (mai ales gruparea lor amino-primară) să se combine cu macromolecule nucleare (histone) pentru a declanșa un răspuns autoimun. Tabelul nr. 1. prezintă medicamentele implicate în precipitarea LES.

Tabelul 1

Medicamente care pot declanșa sau agrava evoluția LES

Asocieri frecvente	Asocieri rare
Procainamidă	Contraceptive orale
Hidralazină	Griseofulvină
Isoniazidă	Levo- și metildopa
Anticonvulsivante	Metisergid
Clorpromazină	Penicilină și penicilamină
	Prazosin
	Chinidină
	Reserpină
	Streptomicină
	Sulfamide
	Tetraciclină

c) *Rolul factorilor imunologici*

Organismul bolnavilor cu LES se constituie într-un sediu de activare policlonală a limfocitelor B. Aceste celule cultivate *in vitro* sintetizează spontan cantități neobişnuit de mari de imunoglobuline. *In vivo* sinteza aceasta este responsabilă de producerea unei largi game de anticorpi autoreactivi: antinucleari (față de nucleul în întregime sau a unor substanțe nucleare de extracție), citotoxici (elemente figurate sanguine), față de structuri subcelulare şi a unor constituenți plasmatici. O parte din aceşti anticorpi (anti-ADN şi antilimfocitari) sînt verosimil implicați în patogeneza bolii, în vreme ca alții reprezintă mai probabil fenomene secundare alterărilor tisulare de natură inflamatoare

În perioadele de activitate ale LES pot fi demonstrate numeroase anomalii funcționale ale limfocitelor T. Tulburarea principală e reprezentată de scăderea subpopulației supresoare, care prezintă şi anomalii de expresii a genelor responsabile de sinteza porțiunii variabile a lanțului beta al receptorului limfocitar T. Sistemul reticulo-histiocitar este incapabil să asigure epurarea complexelor imune circulante la bolnavii cu LES, ceea ce se explică mai degrabă printr-un proces de saturare decît printr-un proces indus genetic.

d) *Imunopatogeneza leziunilor tisulare*

O parte a autoanticorpilor din LES, mai ales cei anti ADN, produc manifestări ale bolii prin efect direct, citotoxic (tabelul 2).

Tabelul 2

Antoanticorpi citotoxici în LES

Autoanticorpi	Manifestare clinică
Antihematii	Anemie hemolitică
Antileucocitari	Leucopenie
Antiplachetari	Trombocitopenie
Anticoagulantul lupic	Tromboză venoasă
Antineuronali	Leziuni ale sistemului nervos central
Anti-membrană bazală	Nefrită membranoasă

Alte manifestări ale LES corespund modelului patogenetic de imunocomplexită. Printre acestea se numără: glomerulonefrita şi vasculita în general, serozitele (sinovita, pleurita, pericardita), leziunile cutanate şi pneumonita. Complexele imune responsabile sînt mai ales cele concentrate în fracțiunea crioprecipitabilă a serului şi cele în care antigenul este reprezentat de ADN dublu- şi monocatenar, mai puțin sigur şi mai rar cele care conțin antigene nucleare de extracție (nRNP, Ro) sau IgG (ca antigen). În rinichi se concentrează subiectiv anticorpii antiADN şi antinRNP. Un element critic în raport cu depozitarea vasculară este dimensiunea complexelor imune. Complexele imune mici ADN/anti ADN cu anticorpi din clasa IgG sînt implicate în generarea nefropatiei lupice întrucît ele nu pot fi probabil extrase din circulație de către sistemul reticulo-histiocitar, de altfel hipofuncțional în LES. Complexele imune circulante CIC se depozitează preferențial în glomeruli, interstițiul renal, plexurile coroide, membranele mezoteliale, plexurile capilare din derm şi rețeaua capilară din septurile alveolare ale plămînului. Reacția inflamatoare produsă prin depozitarea CIC generează leziunile tisulare tipice bolii. Ea implică activarea sistemului complement,

eliberarea aminelor vasoactive, influx de reactanți imunologici proinflamatori (factorul de necroză tumorală alfa, interleukina 1, interleukina 6, gamma interferonul) și de celule inflamatoare activate, activarea celulelor endoteliale, cu exprimare membranală de molecule receptor, liganzi și molecule adezive, eliberarea de radicali toxici de oxigen și activarea fracțiunii litice (C5–C9) a complementului.

Morfopatologie. Leziunile tisulare în cadrul LES sînt diferite, polimorfe și într-o oarecare măsură dependente de sediul afectat, unele dintre acestea fiind caracteristice, chiar patognomonice.

a) Necroza fibrinoidă este termenul sub care se descrie prezența unui material eozinofilic omogen în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv din vase (artere, arteriole, capilare) și seroase (membrana sinovială și altele). Studiile imunochimice arată că acesta este compus din imunoglobuline, fracțiuni ale complementului, fibrinogen și alte substanțe. Prin intensitatea și răspîndirea sa, necroza fibrinoidă este una din trăsăturile caracteristice ale bolii.

b) Corpii hematoxilinici (Gross) se întîlnesc mai rar, dar sînt patognomonici pentru LES reprezentînd echivalentul tisular al fenomenului LE, care poate fi uneori observat spontan în sîngele și măduva osoasă a bolnavilor. Reprezintă nuclei întregi (sau fragmente nucleare) alterați, extruzionați din celulele mezenchimale, care apar sub forma unor formațiuni ovalare de aproximativ 10 microni (mai mari decît nucleul normal), colorate în roșu purpuriu cu hematoxilină. Apar mai des în rinichi și endocard.

c) Leziunile cutanate tipice pentru lupus (leziunile discoide) arată ortokeratoză, atrofie epidermică insulară, grade diferite de lichefiere și degenerescență la nivelul joncțiunii dermo-epidermice (unde tehnicile de imunofluorescență evidențiază depozitare de complexe imune și complement), infiltrație izolată cu mononucleare la acest nivel, precum și în jurul vaselor sau a anexelor pielii (foliculi piloși, glande sebacee etc.).

d) La nivelul rinichiului se pot deosebi mai multe tipuri lezionale glomerulare (tabelul nr. 3). Acestora li se adaugă nefrita interstițială și anomalii vasculare.

În varianta membrano-proliferativă coexistă îngroșarea membranei bazale. Acestui tip i se asociază uneori vasculita necrozantă a arteriolelor aferente și a microarteriolelor renale. Tipurile II, IV, OMS reprezintă un spectru lezional continuu, în timp ce tipul V pare a fi de sine stătător.

d) Endocardita verucoasă Libman-Sachs este prezentă mai ales microscopic. Atunci cînd vegetațiile sînt vizibile, ele interesează valvula mitrală (și altele), cordajele tendinoase și endocardul parietal. Verucile sînt formate dintr-un material fibrinoid compact în care pot fi prezenți corpi hematoxilinici. Miocardul din vecinătate este sediul unui infitrat inflamator discret.

e) Membrana sinovială a articulațiilor inflamate în cursul LES are un aspect similar sinovitei reumatoide, cu mențiune asupra intensității modificărilor, frecvenței relativ mari a vasculitei subintimale și a singurului element de specificitate (facultativ): prezența corpilor hematoxilinici.

Alte manifestări morfologice vor fi descrise în contextul clinic al diferitelor modificări ale bolii.

Tablou clinic. LES are variate modalități de debut, de la forme insidioase la altele fulminante, cu tablouri clinice inaugurale de o remarcabilă diversitate. De cele mai multe ori, primele manifestări sînt de ordin general (astenie, stare de rău, febră, inapetență, scădere în greutate) însoțite de o poliartrită distală, simetrică și de gravitate

Tabelul 3

Afectarea renală în LES

Denumirea	Aspect morfologic		Clasa OMS
	Microscopie optică	Imunofluorescenţă	
Rinichi normal	–	–	I
Glomerulonefrită mezangială	–	Depozitarea de imunoglobuline şi complement în mezangiu	II A
	Creşterea matricei şi /sau hipercelularitate mezangială în unii sau toţi glomerulii	Idem	II B
Glomerulonefrită proliferativă focală şi segmentală	Idem, plus zone focale sau segmentare de proliferare a endoteliului capilar, infiltraţie cu polinucleare (*Kariorhexis*) şi necroză afectînd sub 50% din glomeruli	Idem, plus extinderea depozitelor în zona subendotelială a peretelui capilar	III
Glomerulonefrită difuz-proliferativă	Idem, dar cu peste 50% glomeruli afectaţi şi în toate ansele capilare, semilune epiteliale (30%) şi scleroză (25%)	Idem, cu depozite masive de reactanţi imunologici	IV
Glomerulonefrită membranoasă	Îngroşarea difuză a pereţilor capilari	Depozite masive de imunoglobuline şi complement de-a lungul tuturor membranelor bazale	V
Glomerulonefrită sclerozantă	Scleroză globală sau focală şi segmentală suprapusă pe leziuni glomerulare din clasa IV şi V	Depozite rare mezangiale şi vasculare	VI

medie. Fenomenul Raynaud şi erupţiile cutanate pot face parte dintre semnele debutului bolii. Forme mai rare de debut sînt cele cu febră de origine neprecizată, poliserozită, nefrită şi sindrom neuro-psihic, izolate sau reunite sub ceea ce se numeşte „criză lupică", leucopenie sau purpură trombocitopenică „idiopatică". Uneori debutul se poate corela cu unii factori declanşatori: expunere la soare sau la radiaţie ultravioletă (terapeutică sau în discoteci cu orgă de lumini), medicaţii inductoare, infecţii, intervenţii chirurgicale, sarcină etc.

Frecvenţa principalelor manifestări ale bolii în perioada de stare reiese din tabelul 4.

Tabelul 4

Frecvenţa principalelor manifestări clinice în lupusul eritematos sistemic

Manifestările	%
Artrita	90
Febra, erupţiile cutanate	80
Nefropatia, sindromul neuro-psihic	50
Fenomenul Raynaud, pleurezia, limfadenopatia	40
Alopecia, pericardita, ulceraţiile bucale	80

a) *Manifestările articulare* sînt inaugurale (50%) sau fac parte din tabloul clinic al bolii în cursul evoluției (90%). Tabloul clinic cel mai frecvent este cel de poliartrită episodică (ore sau zile), care afectează articulațiile mari și mici, nu totdeauna simetric, cu predilecție pentru articulațiile interfalangiene proximale, unde realizează tumefierea fusiformă a degetelor. Celelalte localizări, în ordinea descrescătoare a frecvenței, sînt: metacarpofalangienele, pumnii și genunchii. Hidartroza este rară. În 10% din cazuri se realizează deformări de tip reumatoid la nivelul mîinilor. Oarecum caracteristice sînt aspectele de police „în Z" și degete „în gît de lebădă", reductibile și fără semne radiologice de eroziune articulară. Rareori se realizează o formă de boală articulară erozivă și seropozitivă, probabil o formă de intricare cu poliartrita reumatoidă.

b) *Manifestările musculare* sînt frecvente în LES (15–64%) și au o topografie proximală interesînd cu precădere grupurile centurilor. Pot îmbrăca aspectul de mialgie, miozită lupică sau, excepțional, polimiozită.

c) *Manifestările cutanate* marchează debutul LES în 20–25% din cazuri, iar în cursul evoluției subiecții au astfel de manifestări în proporție de 60–80%. Ele au valoare diagnostică și prognostică, știut fiind că paniculita, microinfarctele și erupțiile urticariforme sînt apanajul formelor grave de LES.

Leziunile lupice discoide sînt plăci eritematoase ușor infiltrate, anulare, bine delimitate, cu scuame, atrofie și teleangiectazie. Scuamele sînt aderente și realizează aspectul caracteristic de colmatare a foliculilor piloși dilatați, iar prin ridicare au aspect de „limbă de pisică". Leziunile vechi pot prezenta cicatrici și hipo- sau hiperpigmentare. Distribuția clasică a leziunilor discoide se face la nivelul zonelor tegumentare expuse la radiația solară. Nu există nici o trăsătură morfologică pentru a distinge forma strict cutanată de cea sistemică. Unele forme sistemice se manifestă prin leziuni discoide frecvente și exprimate: lupusul neonatal, subacut, „AAN*-negativ" și sindroamele lupoide din anomalii ale unor fracțiuni ale sistemului complement.

Erupția facială în formă „de fluture" (*butterfly rash*) sau de „liliac cu aripile întinse" (*vespertillio*), care interesează dosul nasului și pomeții obrajilor, este considerată ca o manifestare cutanată foarte caracteristică LES. Din punct de vedere descriptiv, ea poate corespunde unui simplu eritem al eminențelor malare, leziunilor cronice discoide sau unora acute eritematoase, edematoase și tranzitorii.

Alopecia apare la 30–50% dintre bolnavi, putînd interesa practic orice regiune cutanată cu pilozitate. Poate fi și tranzitorie. Sub numele de „păr lupic" (*lupus hair*) se înțelege fragilitatea deosebită a firului de păr observată de obicei în perioada de activitate a bolii (efect catabolic asupra keratinei?) de-a lungul liniei frontale sub formă de fire subțiate, dispuse „dezordonat", care se fracturează ușor.

Mucoasele sînt interesate în 25% din cazurile de LES, de regulă asimptomatic, sub forma leziunilor discoide caracteristice, a gingivitei erozive și descuamative, perforarea septului nasal etc.

O varietate specială de manifestări cutanate sînt cele cu substrat vasculitic. Aspectul de *livedo reticularis*, izolat și asimetric, deosebit de cel fiziologic (simetric), se întîlnește în mai multe sindroame vasculitice, inclusiv în LES, în cadrul căruia se localizează în jurul gleznelor și pe fața dorsală a picioarelor (vasculită livedoidă), însoțit de macule purpurice, noduli cutanați și/sau ulcerații dureroase. Erupțiile urticariforme (10%) din lupus, spre deosebire de cele alergice, persistă mai mult de 24 de ore, sînt adesea hemoragice și lasă sechele de hiperpigmentație. Alte manifestări

*) Anticorpi antinucleari.

vasculitice în LES sînt: nodulii subcutanați (paniculită lupică), fenomenul Raynaud, microinfarcte periunghiale sau la nivelul pulpei degetelor, leziuni eritematoase indurative palmare, pe eminența tenară sau digitale (noduli Osler), excepțional leziuni buloase.

d) *Nefropatia lupică.* Frecvența nefropatiei este de aproape 100% dacă se utilizează criterii imunochistochimice și de 50% pe seama anomaliilor urinare (proteinurie, cilindrurie, hematurie), fiind mult redusă ca boală renală clinic manifestă. Corelația anatomo-clinică nu este univocă. Leziunile identificate morfologic drept glomerulonefrită mezangială evoluează rareori cu modificări urinare (proteinurie sub 1 g/24 h, hematurie și leucociturie discrete) și beneficiază de o evoluție favorabilă. În prezența glomerulonefritei focal-proliferative, proteinuria este netă, uneori pînă la sindrom nefrotic, în fazele de activitate putînd produce creșterea tranzitorie a creatininemiei și a azotemiei. Prognosticul său este bun, exceptînd formele ce evoluează spre forma difuz proliferativă. Varianta membrano-proliferativă evoluează cu hipertensiune arterială severă. Tromboza venei renale se asociază cel mai frecvent cu forma membranoasă.

Nefropatia lupică interstițială (infiltrație difuză sau focală cu celule inflamatoare, fibroză, alterări tubulare) poate evolua cu hematurie, proteinurie și acidoză tubulară, dar hipertensiunea arterială este semnul cel mai frecvent observat.

e) *Manifestări pleuro-pulmonare.* Afectarea aparatului respirator este întîlnită în aproximativ 65% din cazurile de LES, dintre care 75% rămîn asimptomatice. Cînd suferința devine clinic manifestă, bolnavii se plîng de dureri de tip pleuritic sau de dispnee, însoțite de obicei de semne radiologice mai mult sau mai puțin exprimate.

Frecvența manifestărilor pleuro-pulmonare în LES este următoarea: pleurită 56%, pleurezie 30%, pneumonită lupică 5%, fibroză interstițială difuză 5%, anomalii ale probelor funcționale 80 %, hipertensiune pulmonară 1 %.

f) *Manifestările cardio-vasculare.* Pericardita lupică, prezentă în 25% din cazuri, însoțind sau nu pleurezia pentru a realiza o poliserozită, poate fi clinic manifestă sau asimptomatică. Tamponada cordului este rară, nu și evoluția spre simfizare.

Miocardita este o caracteristică a puseurilor de activitate a bolii și se corelează adeseа cu pericardita și/sau miozita. Tabloul clinic este al unei suferințe acute febrile cu tahicardie, tulburări de ritm și conducere, cardiomegalie și insuficiență cardiacă.

Endocardita verucoasă (Libman-Sachs) este asimptomatică exceptînd localizările valvulare și cazul rar al suprainfecției leziunilor. Prezența suflurilor cardiace la un bolnav cu LES nu trebuie atribuită univoc endocarditei. Trebuie excluse și alte cauze de sufluri: febră, tahicardie, cardiomegalie. Valvulopatiile generatoare de sufluri organice sînt insuficiența aortică și/sau mitrală. Instalarea lor recentă și contextul febril fac necesare investigații în direcția unei endocardite bacteriene supraadăugate.

Suferința de origine coronariană este relativ frecventă la bolnavii cu LES. Infarctul miocardic cu substrat de coronarită este rareori observat, putînd însă apare încă din fazele inițiale de evoluție. După 10–20 de ani de evoluție a LES, infarctul miocardic ocupă un loc însemnat printre cauzele de deces, dar cu substrat morfologic mai frecvent de ateroscleroză coronariană, la care bolnavii lupici par a fi predispuși (aterogeneză precipitată de fixarea complexelor imune, corticoterapie, hipertensiune arterială etc.).

Aproximativ 10 % din cazurile de LES prezintă tromboflebită, uneori ca manifestare inaugurală.

g) *Manifestările hematologice.* Peste 50% din cazurile active de LES evoluează cu anemie. Cel mai frecvent anemia este „inflamatoare", cu spolierea de fier a eritroblaștilor și blocarea sa în macrofagele activate. Aceasta este o anemie normo-

cromă şi normocitemică, cu număr disproporţionat de redus de reticulocite, măduvă cu celularitate normală şi depozite medulare de fier normale sau chiar crescute. Sideremia şi capacitatea de saturare cu fier sînt reduse. În stadiile avansate de LES, microcitoza şi hipocromia pot imita o anemie ferriprivă. Scăderea fierului se poate realiza prin pierderi mici şi repetate de sînge la nivelul aparatului digestiv (tratament antiinflamator) sau prin menoragie. Au fost citate cazuri de anemie prin hipoplazie medulară (anticorpi anti-eritroblaşti) şi de asociere cu siclemia (la subiecţii de rasă neagră).

Anemia hemolitică autoimună poate fi manifestarea inaugurală a LES sau care domină tabloul clinic al bolii. Anticorpii responsabili de hemoliză aparţin izotipului IgG sau IgM (aglutinine la rece), rareori IgA. Hemoliza este extravasculară şi depinde de interacţiunea hematiilor „încărcate" cu anticorpi şi macrofage. Poate apare şi eritrofagocitoză, dar principalul mecanism este distrugerea celulelor devenite sferice prin defect membranal în mediul osmotic „ostil" din ficat şi splină. Expresia clinică şi biologică a fenomenelor este anemia, hepato- şi splenomegalia, subicterul, sferocitoza, hiperbilirubinemia neconjugată şi reticulocitoza (dacă măduva răspunde reactiv la anemie). Diagnosticul necesită corelarea semnelor hematologice cu pozitivitatea testului Coombs direct. Testul Coombs direct pozitiv izolat, mai frecvent observat în LES decît anemia hemolitică (explicat prin încărcarea eritrocitelor cu fracţiunea C_3b sau a receptorilor pentru C_3b cu complexe imune fixatoare de complement) nu este suficient pentru diagnostic. Pe de altă parte, testul antiglobulinic indirect, care detectează anticorpii antieritrocitari din ser, poate fi negativ din cauză că toţi autoanticorpii au fost fixaţi pe receptorii celulari.

Aproximativ 50% din bolnavii cu LES prezintă leucopenie (sub 4 500/mm^3), mai ales pe seama scăderii granulocitelor (sub 1 000/mm^3). Patogeneza acestei perturbări este mai puţin clară şi cu siguranţă este vorba de mai multe mecanisme asociate: anticorpi antileucocitari (cu semnificaţie incertă), scăderea granulocitopoiezei, creşterea marginaţiei şi acumularea în splină (prin fixarea C_3b), efectul medicaţiei etc. Neutrofilele bolnavilor lupici prezintă de asemenea numeroase defecte calitative (scăderea fagocitozei şi a reducerii albastrului de tetrazolium, diminuarea funcţiilor de aderare, chemotaxie şi degranulare) imputabile saturării receptorilor F_c prin complexe imune şi probabil intervenţiei anticorpilor antilizozomali. Leucocitoza şi granulocitoza se corelează cu fazele active, severe ale bolii, corticoterapie şi infecţii.

Pînă la 25–50% din bolnavii cu LES au trombocitopenie moderată, iar la aproximativ 10% valorile sînt sub 50 000/mm^3, însoţind manifestări hemoragice. Rareori se poate realiza purpură trombotică trombocitopenică (trombocitopenie, purpură, anemie hemolitică microangiopată, febră, insuficienţă renală şi manifestări neurologice).

Serul lupicilor conţine anticorpi cu reactivitate faţă de proteinele coagulării (factorii XII, XI, IX, VIII şi XIII) pe care le inhibă. Cel mai frecvent apare „anticoagulantul lupic" (10%), un anticorp din clasa IgG, IgM sau mixt, care acţionează la interferenţa căilor extrinsecă şi intrinsecă ale coagulării blocînd complexul activator al protrombinei (factorii Xa şi V, calciu, fosfolipide) şi interferînd cu mare probabilitate componenta lui fosfolipidică (de altfel în LES există o frecvenţă neobişnuită a anticorpilor anti-fosfolipide, ceea ce explică, printre altele, reacţiile fals pozitive pentru lues – anticorpi anticardiolipină). Anticoagulantul lupic cauzează prelungirea timpului de protrombină şi a timpului parţial de tromboplastină (test sensibil în cadrul căruia adaosul de plasmă proaspătă nu corectează defectul). Aceşti bolnavi prezintă un risc tromboembolic crescut.

h) *Manifestările digestive.* Această categorie de manifestări atinge frecvența generală de 50%. Ele sînt reprezentate de anorexie (49%), grețuri, vărsături (10–62%) diaree (7%), hemoragie digestivă (5–6%), durere abdominală (10–62%), disfagie (2–6%), ascită (8–11%), hepatomegalie (23–49%), icter (3–7%).

Este dovedit că bolnavii cu LES prezintă o incidență crescută a ulcerului gastric și duodenal. Faptul se datorează atît bolii (prin arterită), cît și impactului terapeutic (glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene, antimalarice). În aproximativ 10% din cazuri se poate recunoaște clinic o arterită mezenterică: dureri intermitente cu intensificare progresivă, localizate periombilical sau în abdomenul inferior, însoțite de grețuri, vărsături, febră. Aproximativ jumătate din cazuri vor dezvolta în evoluție abdomen acut chirurgical (infarct, ileus, perforație). Din cauza corticoterapiei semnele clasice ale abdomenului acut pot fi estompate.

Pancreatita acută (8%) se poate produce prin vasculită, corticoterapie și administrarea de azatioprină. În LES există și șanse potențiale extrapancreatice de hiperamilazemie: hepatită, parotidită, insuficiență renală etc.

Afectarea seroasei peritoneale, parte a poliserozitei din cadrul bolii, este frecvent o constatare necroptică (50%) și mai rar clinică (5–10%): ascită moderată, dar clinic manifestă (durere, aderențe).

i) *Manifestări neurologice.* Aproximativ o treime din bolnavii cu LES prezintă manifestări neurologice, ele putînd îmbrăca variate aspecte clinice (tabelul 5).

Tabelul 5

Manifestări neurologice în LES

Manifestarea	Forme clinice	Frecvența (%)
Convulsii	*Grand mal* *Petit mal* Epilepsie focală Epilepsie temporală	15–35
Neuropatii de nervi cranieni	Tulburări vizuale, cecitate, hemianopsie, edem papilar, atrofie optică Anomalii pupilare, ptoză, oftalmoplegie Nistagmus, vertij Nevralgie trigeminală Paralizie facială	10–35
Neuropatie periferică	Senzitivă Mixtă Mononevritis multiplex Sindrom Guillain-Barré „Vezică neurogenă"	10–15
Paralizii	Paraplegie, hemiplegie Mielită transversă Paralizie pseudobulbară	5–10
Tulburări extrapiramidale	Coree Hemibalism Ataxie cerebrală Sindrom parkinsonian	Sub 5%
Diverse	Cefalee, meningism, meningită, sindrom pseudotumoral, miastenie, secreție neadecvată de hormon antidiuretic	Sub 5%

Epilepsia, care îmbracă de cele mai multe ori forma *grand mal*, se corelează semnificativ cu LES, uneori precedîndu-l ca debut. De obicei convulsiile survin în contextul altor manifestări neurologice sau complică hipertensiunea arterială, azotemia sau infecțiile. Interpretarea convulsiilor ar putea fi viciată de faptul că o serie de medicamente anticonvulsivante pot induce sindroamele lupoide.

Paraliziile pot rezulta prin leziuni obstructive ale vaselor de la nivelul gîtului și capului, embolii și hemoragii la acest nivel sau din afectarea măduvei spinării, cel mai frecvent la nivelul dorsal (paralizie spastică progresivă, hipoestezie bilaterală, hiporeflexie și pierderea controlului sfincterian), dar posibil și la cel cervical (cvadriplegie).

Coreea, fără manifestări de reumatism articular acut, este cea mai frecventă tulburare extrapiramidală observată în cadrul LES. Se menționează că ceea ce se numește *chorea gravidarum* ar trebui să pună problema diagnosticului de LES.

Numeroși bolnavi cu LES acuză cefalee. Cînd simptomul persistă și se înscrie printre alte manifestări de „neurolupus", de obicei îmbracă un caracter de migrenă precedată de aură senzorială însoțită de rigiditatea cefei, realizînd un sindrom meningeal. Acesta poate să fie produs prin meningită (uneori infecțioasă și nerecunoscută ca atare), hemoragie subarahnoidiană (prin vasculită sau ruptură anevrismală) sau reacție la unele medicamente (ibuprofen, azatioprină).

Manifestările oculare pot îmbrăca în cadrul bolii cele mai diferite aspecte. Erupțiile eritematoase, purpura și teleangiectaziile palpebrale reflectă afectarea cutanată și de obicei reprezintă extensia acesteia în afara zonei faciale clasice. În perioadele de exacerbare a bolii, se poate realiza o bandă teleangiectatică la nivelul pleoapei superioare, deasupra liniei ciliare și imediat sub sprîncene. Capilarita retiniană (10–25%) este cea mai frecventă determinare oculară în LES, realizînd aspectul tipic de exudate „vătoase" (corpi cistoizi) și hemoragii la acest nivel.

Examenul lichidului cefalorahidian este util în prezența unui tablou neurologic asociat LES. Se consideră că un raport albumină/IgG mai mare de 0,3 indică aproape univoc o boală activă la acest nivel.

j) *Manifestările psihiatrice.* Tulburările psihice sînt citate în LES cu o frecvență cuprinsă între 35–60%. „Psihoza lupică", avînd ca manifestări dominante iluzii și halucinații și ca substrat o inflamație encefalică vasculitică, nu depășește probabil frecvența de 5%, implicînd diferențierea de simptomatologia uremică, hipertensivă, prin corticoterapie sau utilizarea medicației psihoactive. Nu toate modificările statusului mintal în LES se pot încadra ca psihoze. S-au individualizat sindroame cerebrale cu tulburări mnezice, afective și ale personalității. În plus, acești bolnavi prezintă diverse tulburări psihice de tip funcțional: răspunsuri hipomaniacale sau maniacale, reacții depresive și de conversie, tendință la simulare etc.

Forme clinice. LES se manifestă sub o multitudine de forme clinice corespunzătoare principal fie unei modalități evolutive (acute, subacute, cronice), fie asocierii diverselor manifestări ale acestei suferințe plurisistemice (forme comune mai mult sau mai puțin extinse, forme cutanate, renale, cardiace, neurologice etc.). Acestora li se adaugă colagenozele intricate: sclerolupusul, sindromul Sjögren cu LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv.

LUPUSUL ERITEMATOS SUBACUT (CUTANAT)

Acest termen a fost introdus recent pentru a identifica un subset predominant dermatologic al bolii care dezvoltă leziuni intermediare între cele eritematoase şi erupţia cronică discoidă. Bolnavii prezintă iniţial leziuni anulare răspîndite pe faţă, trunchi şi membre superioare, cu centru hipopigmentat, adesea teleangiectatic şi uneori acoperit cu scuame, realizînd un aspect psoriaziform. În timp, leziunile individuale tind să conflueze pentru a realiza un aspect policiclic. Vindecarea fără cicatrice este frecventă. Există şi fenomene sistemice (febră, alterarea stării generale, artralgii), uneori caracteristice (10% nefropatie, 20% leziuni ale sistemului nervos central), aproximativ 50% din cazuri întrunind în acelaşi timp criteriile ARA pentru diagnosticul de LES.

Lupusul eritematos subacut se identifică şi prin două trăsături biologice: 73% dintre bolnavi sînt purtători ai fenotipului HLA-DR_3 şi 67% posedă anticorpi anti-La (SSB) sau anti-Ro (SSA).

LUPUSUL NEONATAL

Este o formă rară (cîteva sute de cazuri publicate) care apare imediat după naştere şi de regulă dispare în primele şase luni de viaţă. Sugarii prezintă leziuni cutanate anulare răspîndite mai ales la nivelul feţei, zone hipopigmentare pe pleoapa superioară (semn caracteristic), hepatosplenomegalie, bloc de conducere cardiac congenital, trombocitopenie tranzitorie şi anemie hemolitică autoimună. Singura trăsătură serologică este prezenţa anticorpilor anti-Ro (SSA) şi/sau anti-La (SSB). Aproximativ 30% dintre mamele care au născut copii cu lupus neonatal suferă de un sindrom lupoid, iar 20% vor dezvolta în timp LES. Spre deosebire de copiii lor, mamele au anomalii serologice persistente.

SINDROMUL LUPOID DIN HIPOCOMPLEMENTEMII

Deficitul diferitelor fracţiuni ale complementului (mai ales C_2) evoluează cu un sindrom care diferă sub cîteva aspecte de LES: nefropatie rară, titru redus al anticorpilor anti-ADN, absenţa depozitelor imune la joncţiunea dermo-epidermică. Cu toate acestea, bolnavii prezintă leziuni cutanate anulare fotosensibile şi o parte satisfac criteriile ARA pentru diagnosticul de LES.

LUPUSUL FARMACOLOGIC

Aproximativ 50% dintre bolnavii care prezintă AAN în cursul tratamentului cu diverse medicamente potenţial inductoare (vezi etiopatogenia) prezintă un sindrom clinic lupoid: artralgie şi tumefiere articulară, erupţie cutanată, serozită şi atelectazie pulmonară. Acesta imită parţial LES al vîrstnicului, în care manifestările pulmonare sînt mai frecvente decît la tineri. Anticorpii anti-ADN nativ lipsesc de obicei, dar sînt relativ frecvenţi cei anti-histone. În general, întreruperea tratamentului duce la dispariţia manifestărilor clinice, cu posibila persistenţă a anomaliilor serologice (de obicei nu mai mult de un an).

INVESTIGAŢII COMPLEMENTARE

LES, mai mult decît oricare dintre bolile difuze ale ţesutului conjuctiv, evoluează cu un sindrom inflamator nespecific (accelerarea VSH, hiperglobulinemie,

hiperfibrinogenemie, pozitivarea proteinei C-reactive etc.) şi unul disimunitar, cu certă specificitate, dominat de un spectru larg de AAN, dintre care unii specifici pentru boală şi hipocomplementemie.

Aproximativ 95% dintre subiecţii cu boală activă prezintă anticorpi antinucleari în imunofluorescenţă, proporţia crescînd la 98% dacă se asigură ca substrat reactiv celulele KB sau Hep-2. În 10% din cazuri aceştia se pot depista numai la diluţii de *screening* (1/10–1/20), dar în 50% din determinări titrul este egal sau chiar depăşeşte 1/500. Dintre tipurile de fluorescenţă, cel periferic este mai caracteristic pentru LES, corelîndu-se cu anticorpii anti-ADN nativ. În ordinea descrescătoare a frecvenţei se observă tipul pătat, omogen şi nucleolar. Din cauza multitudinii AAN prezenţi în acelaşi ser, aspectul depinde şi de diluţie (de exemplu omogen la titru mic şi pătat la diluţii mari). Anticorpii anti-ADN dublu-catenar sînt specifici pentru LES şi pot fi evidenţiaţi la 70% din bolnavii aflaţi în fazele active ale suferinţei, rareori în alte colagenoze (1–2%). Restul de 30% („lupus seronegativ") corespund cazurilor negative, cu fluctuaţii temporare ale sindromului disimunitar sau în care autoanticorpii sînt cuplaţi în complexe imune cu antigenul. Anticorpii anti-ADN-monocatenar sînt prezenţi în serul a 90–95% dintre bolnavii cu LES activ (hemoaglutinare sau radioimunodozare) şi destul de frecvent în alte boli. Specifici pentru boală, dar rareori depistaţi (20–25%), sînt anticorpii anti-Sm, în timp ce alţii sînt în măsură să identifice subseturi clinico-imunologice: anti-nRNP prezenţi în intricările LES cu sclerodermia şi polimiozita pentru a realiza sindromul Sharp, anti-Ro (SSA) şi anti-La (SSB) în asocierile cu sindromul *sicca*, vasculită a vaselor mari, ulceraţii şi forme cutanate, afectare a sistemului nervos central. În contextul modern al laboratorului clinic, testul celulei LE este desuet şi practic lipsit de relevanţă.

Bolnavii cu LES şi AAN prezintă hipocomplementemie (decelată prin măsurarea activităţii complementare totale şi a fracţiunilor C3 şi C4), încît coexistenţa celor două anomalii face diagnosticul de LES extrem de probabil.

Sub numele de *lupus band test* se înţelege evidenţierea depozitelor de imunoglobuline şi complement la joncţiunea dermo-epidermică din leziunile cutanate şi din pielea normală a bolnavilor cu LES. Astfel de depozite conţin ADN şi probabil anticorpi anti-ADN. Leziunile lupice discoide prezintă această anomalie în 90% din cazuri. Localizările de elecţie sînt umerii, antebraţele şi fesele. Modificările sînt dinamice, în sensul că pozitivitatea testului în pielea aparent normală tinde să dispară paralel cu remisiunea post-terapeutică, pentru a reapare o dată cu exacerbările ulterioare.

Diagnosticul pozitiv. Nu există nici un element care să permită univoc diagnosticul de LES şi în consecinţă acest demers presupune interpretarea integrativă a celor mai caracteristice manifestări ale bolii. Au fost propuse mai multe criterii de diagnostic:

Metoda trierii prin chestionar prevede adresarea către bolnav a zece întrebări precis formulate (chestionarul „lupic" a lui Liang şi col. (tabelul 6). Dacă acesta răspunde cu „da" la doar două dintre ele este foarte puţin probabil să sufere de LES; dacă răspunsul este pozitiv la cel puţin trei întrebări, se impune efectuarea testelor imunologice pentru AAN conform schemei din figura nr. 1. *Screening*-ul clinic este util mai ales în studiile populaţionale.

Tabelul 6

Chestionarul „lupic" al lui Liang și col. (1988)

1. Ați avut vreodată artrită sau reumatism cu durată m.i mare de 3 luni?
2. Degetele dvs. devin palide, amorțite sau „străine" la rece?
3. Ați avut vreodată dureri în gură cu durată de peste 2 luni?
4. Vi s-a spus vreodată că ați avea scăzut numărul celulelor în sînge (globule roșii, albe sau plăcuțe)?
5. Ați avut vreodată roșeață puternică în obraji care să fi ținut peste o lună?
6. Vă apar erupții pe piele după ce stați la soare (nu insolație)?
7. Vi s-a întîmplat să aveți junghi la respirație profundă care să fi durat cîteva zile?
8. Ați avut vreodată proteine în urină?
9. V-a căzut vreodată o cantitate însemnată de păr?
10. Ați avut cîndva crize convulsive?

În anul 1971 Asociația Americană de Reumatologie (ARA) a elaborat un set de 14 criterii pentru diagnosticul LES. Acesta a fost confruntat cu practica, simplificat și revizuit pentru a include și achizițiile imunologice în anul 1982. Criteriile ARA pentru diagnosticul LES (revizuite în 1982) sînt redate în tabelul 7.

Tabelul 7

Criteriile ARA pentru diagnosticul lupusului eritematos sistemic (revizuite 1982)

1. Erupție facială „în fluture": eritem fix, plat sau elevat, la nivelul proeminențelor malare, care respectă șanțurile nasolabiale.
2. Lupusul discoid: plăci eritematoase elevate, cu scuame aderente și colmatare foliculară și cicatrici atrofice putînd apărea în leziunile mai vechi.
3. Fotosensibilitate: erupție cutanată ca rezultat al unei reacții neobișnuite la iradierea solară, din anamneză sau prin observație directă.
4. Ulcerații orale: ulcerații orale sau nasofaringiene, de obicei indolore, observate de medic.
5. Artrită: artrită neerozivă a două sau mai multe articulații periferice, cu sensibilitate, tumefiere sau hidartroză.
6. Serozită: a) pleurită: anamneză convingătoare de durere pleuritică sau frecătură și/sau colecție observate de medic sau b) pericardită: detectată prin ECG, frecătură sau evidențierea colecției (clinic sau ecografic).
7. Nefropatie: a) proteinurie persist ntă > 0,5 g/24 h sau peste 3+ în determinările semicantitative, sau b) cilindrurie cu cilindri hematici, hemoglobinici, granuloși, hialini sa .ieşti.
8. Tulburări neurologice: a) convulsii: în absența cauzelor medicamentoase sau a unor boli metabolice cunoscute (uremie, cetoacidoză, diselectrolitemie) sau b) psihoză: în lipsa acelorași cauze ca și cele de la punctul a.
9. Tulburări hematologice: a) anemie hemolitică: cu reticulocitoză, b) leucopenie < 4000/mmc în cel puțin două ocazii, c) limfopenie < 1 500/mmc în cel puțin două ocazii sau d) trombocitopenie < 100 000/mmc în absența unor cauze medicamentoase.
10. Tulburări imunologice: a) test LE pozitiv, b) anticorpi anti-ADN nativ la titru anormal, c) anticorpi anti-Sm sau teste fals pozitive pentru lues cu persistență de cel puțin 6 luni confirmate prin testul de imobilizare a treponemei sau FTA.
11. Anticorpi antinucleari (fluorescenți sau evidențiabili printr-un test echivalent): pozitivi oricînd în cursul evoluției, cu excluderea posibilității „lupusului farmacologic".

Diagnosticul de LES poate fi stabilit cînd sînt reunite cel puțin patru criterii, simultan sau pe rînd, în orice interval de observație*.

* Criteriile 6–10 sînt satisfăcute prin oricare din subpuncte.

Diagnostic diferențial. Ca o boală multisistemică, LES poate fi confundat cu numeroase entități morbide din domeniul reumatologiei (colagenoze și alte forme de reumatism inflamator) sau al altor specialități (dermatologie, hematologie, neurologie, psihiatrie etc.).

LES poate debuta și chiar imita o poliartrită reumatoidă (PR) cu afectarea simetrică a articulațiilor mici ale mîinilor și picioarelor (30 %). Diferențierea în astfel de cazuri poate fi dificilă, devenind importante unele elemente „de impresie": femeie tînără, context febril și anemic, tendință la persistență și recidivă a manifestărilor articulare, intoleranță plurimedicamentoasă (inclusiv și mai ales la compușii de aur). Odată suspectat LES, este necesară o documentare completă asupra bolii: fotosensibilitate, alopecie, erupție cutanată cu distribuție simetrică și, mai ales, eventuale visceropatii cu evoluție subclinică. Dintre testele imunologice, factorii reumatoizi (FR) și AAN nu trasează o delimitare netă între cele două boli. Totuși, în PR există celule LE (3–7%) sub aspectul descris ca „micropozitivitate" (puține elemente pe un preparat), mai frecvent pseudocelule LE (14–17%), testele de imunofluorescență pot fi pozitive (aspect omogen, pătat sau nucleolar), dar anticorpii anti-ADN nativ, spre deosebire de cei anti-ADN dublu-catenar, lipsesc aproape totdeauna. De menționat că în LES marea varietate de autoanticorpi înglobați în complexele imune circulante evoluează cu hipocomplementemie. În stadiile avansate de evoluție, problemele de diagnostic diferențial sînt ridicate de cazurile de LES cu deformări ale mîinilor (10%) și de cele de PR zisă „malignă" (plurivisceropatie, vasculită, AAN etc.) sau cu sindrom Felty (leucopenie, granulocitopenie, AAN etc.). Pledează pentru PR „malignă" antecedentele poliartritice îndelungate, corticoterapia de durată, nodulii subcutanați și absența sau caracterul discret al nefropatiei. În LES pe primul plan se situează visceropatia renală, artrita nu este erozivă, nici strict simetrică, și există leziuni cutanate caracteristice. Sindromul Felty poate fi diferențiat pe baza manifestărilor hematologice care apar la un subiect cu antecedente de PR veche, intens și caracteristic deformantă.

Coexistența manifestărilor articulare și musculare în LES poate sugera o altă colagenoză (mai ales dermatomiozita), un sindrom viral, un proces granulomatos (sarcoidoză) sau neoplazic (mai ales dacă debutul se situează la vîrstă avansată). Prezența unor manifestări ce evocă mai degrabă LES (serozită, leziuni cutanate și mucoase, sindrom Raynaud) ca și absența unor semne caracteristice altor boli sistemice (indurație cutanată, leziuni vasculo-ocluzive, limfadenopatie granulomatoasă etc) au valoare de diagnostic. Spectrul AAN și hipocomplementemia pledează de asemenea pentru LES. Într-un astfel de context clinic, diferențierea de boala mixtă a țesutului conjunctiv, care include manifestări de LES și o mare varietate de AAN, rămîne o problemă dificilă exceptînd posibilitatea de a evidenția trăsătura sa imunologică specifică – anticorpii anti-ribonucleoproteină nucleară sensibilă la ARN-ază (anti-nRNP).

Leziunile cutanate și mucoase polimorfe întîlnite în LES obligă la un diagnostic diferențial care include o largă varietate de boli dermatologice. Dintre sindroamele „dermo-artritice" intră în discuție: sindromul Reiter, sindromul Behçet, psoriazisul artropatic, sindromul Sonozaki, eritemul nodos, paniculita Weber-Christian și multe altele. Dintre bolile enumerate o atenție deosebită merită sindromul Behçet care poate avea, ca și LES, determinări neurologice. În cazurile dificil de încadrat, în favoarea sindromului Behçet pledează caracterul bipolar (bucal și genital) al ulcerațiilor, uveită anterioară cu hipopion, patergie, trombocitoză etc.

În fața unui bolnav febril cu un suflu cardiac, una dintre problemele de diagnostic diferențial este cea între LES și endocardita bacteriană, mai ales că cele două boli pot coexista, avînd și alte manifestări comune (artrită, fenomene generale, paloare, noduli Osler, splenomegalia etc.). Printr-un bilanț clinic și paraclinic complet trebuie stabilit în ce măsură grefa bacteriană se produce pe valvule anterior afectate de un alt proces sau pe o inflamație endocarditică Libman-Sachs.

Atributul de „colagenoză hematologică" al LES obligă la diagnosticul diferențial cu numeroase boli ce evoluează cu citopenii sanguine și consecințele lor la diferite niveluri. Încadrarea lor în tabloul LES se bazează pe ansamblul manifestărilor bolii și pe demonstrarea caracterului autoimun al scăderii numărului elementelor figurate în sîngele periferic.

Rinichiul, ca organ cu o bogată reprezentare vasculară nutritivă și funcțională, este ținta preferată a agresiunii prin complexe imune în LES. Polimorfismul lezional și varietatea formelor de manifestare aduc în discuție întregul grup al nefropatiilor „medicale".

Hepatita cronică activă, zisă „lupoidă", poate imita LES în multe din elementele sale caracteristice. Diferențierea între cele două boli este mai degrabă o chestiune de interpretare mai nuanțată a frecvenței manifestărilor, cu puține elemente concrete de orientare (raritatea nefropatiei, absența cvasi-constantă a anticorpilor anti-ADN nativ în hepatopatie, precum și absența anticorpilor anti-mușchi neted în LES) (tabelul 8).

Tabelul 8

Frecvența procentuală a manifestărilor în hepatita „lupoidă" și LES

Manifestări	Hepatita „lupoidă"	LES
Febră	75	75
Anorexie	75	50
Diaree	30	5
Hepatomegalie	75	25
Splenomegalie	50	20
Angioame stelate	50	Sub 5
Icter	80	Sub 5
Artralgii/artrită	20	90
Leziuni cutanate	20	80
Serozită	10	65
Glomerulonefrită	5	90
Leucopenie	25	50
Trombocitopenie	50	25
Hiperglobulinemie	60	30
Creșterea transaminazelor	90	15
Creșterea fosfatazei alcaline	50	Sub 5
Celule LE	15	75
AAN (fluorescență)	40	90
Anticorpi anti-mitocondriali	30	30
Anticorpi anti-mușchi neted	70	0
Anticorpi anti-ADN nativ	0	45

Manifestările neuro-psihice la un subiect cu LES documentat ridică probleme de diagnostic diferențial deoarece tablouri clinice identice pot fi realizate, fie în relație cu afectarea directă în cadrul bolii, fie prin alte cauze ținînd indirect de boală: febră, deshidratare, anemie, anomalii metabolice, hipertensiune arterială, sindrom hemoragipar, infecții etc. Pe de altă parte, se știe că neuroluesul și scleroza în plăci pot coexista cu LES, iar numeroase tratamente pot induce simptomatologie de afectare neurologică și psihiatrică. Orientarea corectă a diagnosticului rezultă din constatarea potrivit căreia neurolupusul este o manifestare a stadiilor precoce și active ale bolii, însoțind de regulă o altă visceropatie severă cu substrat vasculitic, la un bolnav cu titru crescut al anticorpilor anti-ADN și anti-fosfolipide și hipocomplementemie severă.

Evoluție, prognostic, complicații. Exceptînd formele evolutive extreme (acută fulminantă și cronică „fixă"), LES prezintă o evoluție ciclică, cu perioade de exacerbare și remisiune. Printre factorii incriminați cu certitudine în activarea bolii se numără: infecțiile (85% din puseuri), stressul emoțional, intervențiile chirurgicale, expunerea la soare, sarcină și un mare număr de tratamente medicamentoase. Aspectele legate de sarcină la femei cu LES au fost recent reconsiderate. Spre deosebire de cazul poliartritei reumatoide, LES nu este influențat în mod univoc de starea gestațională, agravările, ameliorările sau menținerea aceluiași status fiind înregistrate în proporții egale. Se presupune totuși că, în cazul în care sarcina a intervenit într-o perioadă de remisiune durabilă, ea ar putea stabiliza boala pe termen lung. De menționat este faptul că toxemia gravidică la pacientele cu LES este de trei ori mai frecventă. Exacerbările *post-partum* nu depășesc 11–16%, față de peste 40% cum erau apreciate în statistici anterioare. Femeile cu LES avortează spontan în proporție de 25–30% (prin vasculită deciduală, prezența anticorpilor anti-trofoblast) și înregistrează o rată triplă de nașteri premature. Unii copii se nasc cu stigmate de lupus neonatal.

Evoluția post-terapeutică în LES trebuie văzută la trei niveluri de remisiune: clinică, biologică și imunologică, fiecare reprezentînd în sine un grad de succes. Examinările cele mai utile pentru urmărirea unui bolnav lupic sînt: numărătoarea elementelor figurate sanguine, examenul de urină, testul Coombs, AAN (fluorescenți și anti-ADN) și complementul. Absența AAN și a hipocomplementemiei certifică cel mai înalt grad de remisiune care poate fi realizat în această boală.

Speranța de viață a bolnavilor cu LES a fost net influențată de introducerea corticoterapiei. Astăzi peste 80% din cazuri supraviețuiesc peste 10 ani și o proporție însemnată pot fi menținuți într-o situație acceptabilă chiar peste 20–25 de ani. Prognosticul vital în LES depinde în principal de nefropatie și encefalopatie, la care se adaugă infarctul și pneumonita. Subiecții cu glomerulonefrită difuz-proliferativă, care decedau înainte în proporție de 60% în primii cinci ani, supraviețuiesc în proporție de 86% sub corticoterapie și/sau imunosupresoare. Lupusul neurologic răspunde de aproximativ 10% din decesele survenite în 10–13 ani de la stabilirea diagnosticului și tendința care se face resimțită este că aceste complicații, alături de cele septice, să prevaleze asupra insuficienței renale în ceea ce privește cauzele de deces.

Complicațiile generale ale LES sînt, ca și în cazul altor colagenoze, infecțiile și degenerarea malignă. Acestora li se adaugă cele secundare tratamentelor agresive și consecințele evoluției nefavorabile a principalelor visceropatii cu producerea insuficiențelor de organ multiple.

Tratament. Tratamentul LES, boală cronică potențial letală, implică, în afară de un desăvîrșit profesionalism, realizarea unei comunicări adevărate între pacient și

medic. Se apreciază că, exceptînd situaţiile imprevizibile, bolnavii cu LES trebuie văzuţi de specialist de cel puţin două ori pe an.

a) Măsuri terapeutice generale

Bolnavii cu LES nu necesită dietă specială, ci doar cîteva recomandări generale (regim echilibrat, normocaloric şi vitaminic) sau restricţii ocazionale (regim hiposodat şi uşor hipocaloric în timpul fazei „agresive" a corticoterapiei). Repausul are indicaţii limitate strict la perioada puseurilor severe de activitate, cu reluarea cît mai precoce a activităţii fizice moderate (plimbări pe jos sau cu bicicleta, înot), sub controlul kineziterapeutului în formele „reumatologice". Fumatul este interzis, iar consumul de alcool limitat.

Chiar în lipsa anamnezei de fotosensibilitate, bolnavii cu LES trebuie să se protejeze faţă de radiaţia ultravioletă B, îndeosebi cea cu spectrul cuprins între 290–320 nm. În acest scop se impun următoarele măsuri: evitarea băilor de soare (îndeosebi pe litoral sau iarna cînd reflexia este intensă, precum şi între orele 10–15) sau expunere progresivă şi prudentă, protecţie vestimentară (pălării cu boruri largi, haine de culoare oranj, roşu, galben, verde sau brun, ochelari de soare) sau cosmetică (loţiuni, geluri, unguente cu acid paramino-benzoic sau esteri ai acestuia, benzofenone sau cinamaţi) etc.

Din cauza efectului potenţial cauzal sau de exacerbare, toate medicamentele aflate pe lista lupusului farmacologic trebuie prescrise cu prudenţă la bolnavii cu LES, fără a se considera că există pentru aceste droguri o contraindicaţie de principiu. Contrar unor păreri mai vechi, imunizările nu numai că nu se evită, ci sînt chiar necesare la această categorie de subiecţi, expuşi riscului de infecţie. Acestea nu trebuie făcute însă cu vaccinuri vii şi nici în cursul corticoterapiei de atac. Transfuziile de sînge sau derivate se efectuează rar şi numai sub strictă supraveghere, mai ales la bolnavii cu anemii hemolitice. Se permite utilizarea cosmeticelor hipoalergizante, eventual concomitent cu aplicaţii locale de glucocorticoizi.

Fiind vorba de bolnavi în general tineri, se ridică probleme legate de o serie de aspecte familiale. Ca mijloace de contracepţie sînt preferate cele spermicidale sau de barieră (diafragme, prezervative), nu contraceptivele orale (risc de agravare a bolii) sau aparatele intrauterine (cu risc de inflamaţie). Sarcina trebuie evitată în timpul perioadelor de activitate a bolii şi este contraindicată în prezenţa unei visceropatii, chiar minoră (îndeosebi renală, cardiacă sau neurologică). Lăuzele cu LES pot alăpta cu condiţia să-şi poată continua medicaţia după ce copilul a fost pus la sîn; totuşi, soluţia cea mai bună pare alimentaţia artificială.

b) *Tratamentul medicamentos în formele comune*

Conduita potrivit căreia diagnosticul de LES obligă prin el însuşi la corticoterapie imediată a fost reconsiderată. Tendinţa actuală este de a recurge întîi la antiinflamatoare nesteroidiene, singure sau asociate cu antimalarice în formele obişnuite cutaneo-articulare, chiar febrile. În cadrul unei astfel de decizii, se alege în primul rînd acidul acetilsalicilic în doze antiinflamatoare (3–6 g/24 h) şi indometacina (75 mg/24 h), deoarece alte substanţe (ibuprofen, tolmetin, sulindac) au fost citate ca inductori posibili de reacţie meningeală la lupici. O atitudine raţională ar fi aceea de a schimba la intervale de cîte 30 de zile substanţa activă farmacologic, în scopul obţinerii

beneficiului maxim în condiții de risc minim. Creșterea tranzitorie a transaminazelor și a creatininemiei nu sînt motive de întrerupere a tratamentului.

Artrita și erupțiile cutanate din LES sînt foarte sensibile la tratamentul cu antimalarice de sinteză. Schema posologică preferată presupune ca doza terapeutic utilă (clorochină 250–300 mg/2 4h, hidroxiclorochină 400 mg/24 h) să fie atinsă după ce inițial s-a utilizat jumătate din aceasta. Majoritatea bonavilor răspund în primele 1–2 luni de cură, dar trebuie să treacă 6 luni înainte de a o declara ineficace. Cei care au beneficiat de tratament pot fi întreținuți cu doze de 200–250 mg administrate bisăptămînal, cu supliment de antiinflamatoare nesteroidiene la nevoie.

Glucocorticoizii reprezintă tratamentul de elecție în cele mai multe forme de LES cu manifestări viscerale. Pentru formele medii, active, schema posologică recomandată este de 10–20 mg/24 h prednison (sau doze echivalente din alte preparate cortizonice), dublînd doza la fiecare 2–3 zile, pînă la obținerea remisiunii fenomenelor clinice, ceea ce se obține de regulă în 1–3 săptămîni. Urmează apoi reducerea dozei zilnice, care se realizează cu „viteze" diferite, considerînd în plus ca elemente de orientare sindromul inflamator și disimunitar, deziderattul fiind realizarea remisiunii biologice. Idealul ar fi obținerea controlului cu mai puțin de 10 mg/24 h prednison. Orice exacerbare clinică în cursul programului de corticoterapie obligă la reluarea schemei de la „pasul" precedent, evident cu mai multă prudență în reducerea dozelor. Se mai poate încerca și tactica „preluării efectului" cu antiinflamatoare nesteroidiene și/sau antimalarice. Pentru bolnavii care trebuie să rămînă sub corticoterapie de durată trebuie încercate metode de a reduce riscurile corticodependenței (de exemplu prin priză cronică matinală, posologie de zi alternantă) avînd în vedere obligativitatea suplimentării în condiții fortuite de stress.

Tabelul 0

Tactica scăderii dozelor de cortizon în LES

Fiecare „palier" începe unde s-a terminat precedentul

Doza de plecare (mg/24h)	Nivelul reducerii (mg)	Intervalul dintre „paliere" (zile)
> 200	50	3-4
60	10	7
30	5	14
15	2,5	30

Mijloacele imunodepresoare convenționale au de asemenea indicații speciale în LES. Rezultatele cele mai bune au fost obținute cu azathioprină (150–200 mg/24 h–25 mg trisăptămînal), ciclofosfamidă (100–300 mg/24 h–25 mg trisăptămînal) și clorambucil (10 mg/24 h –2 mg trisăptămînal). Unele dintre manifestările bolii beneficiază de imunoterapie extracorporeală (exemplu: plasmafereză, imunoadsorbție).

c) *Tratamentul în circumstanțe particulare*

Formele cutanate de LES beneficiază de tratament local și general. Leziunile discoide răspund la topice cu glucocorticoizi fluorinați (fluocortalan, Ultralan, flume-

tazon, Locacorten etc./sau la injecții locale cu triamcinolon 2,5 mg/ml la interval de 4–6 săptămîni, ambele cu riscul de a provoca atrofia dermului. Pentru tratamentul general se utilizează ca primă opțiune antimalaricele de sinteză. Cum efectul este dependent de doză și adesea necesită cantități inacceptabil de ridicate (toxicitate retiniană), alternativa este corticoterapia cu doze de atac de 30–40 mg (mai mult în formele extensive), care pot fi suprimate după 4–6 săptămîni. O atitudine, care oferă de asemenea satisfacții, este de a introduce concomitent glucocorticoizii și antimalaricele, întrerupînd administrarea celor dintîi după 2–4 săptămîni. Cazurile care nu răspund la tratament pot fi eventual controlate cu imunodepresoare citotoxice sau cu dapsonă 100 mg/24h (formele pemfigoide).

Există unele controverse cu privire la oportunitatea corticoterapiei în *nefropatia lupică*. La majoritatea bolnavilor cu nefrită focal-proliferativă, dozele recomandate pentru controlarea manifestărilor generale ale bolii sînt suficiente. Afectarea renală difuză și severă necesită tratament de atac cu doze de 60–100 mg/24 h prednison. În cursul acestuia hematuria dispare în cîteva zile, iar proteinuria poate persista 3–6 luni. Durata curei este determinată de ameliorarea parametrilor urinari și de redresarea hipocomplementemiei. Unele alternative terapeutice recente sînt administrarea în bolus a 1 g metilprednisolon în perfuzii lunare, medicația citotoxică (preferabil în asociere cu corticoterapia pentru a practica posologii reduse) și plasmafereza. Cazurile a căror evoluție spre insuficiența renală nu a putut fi oprită, pot beneficia de dializă cronică sau transplant renal. Hipertensiunea arterială neinfluențată de corticoterapie și dietă hiposodată trebuie abordată, în ordine, cu diuretice, metildopa sau betablocante. În acest context, tratamentul vasodilatator cu hidralazină nu este contraindicat.

Pneumonita lupică acută se tratează cu doze mari de glucocorticoizi, în timp ce vasculita pulmonară diseminată obligă la asocierea ciclofosfamidei. Pleurezia minimă răspunde la antiinflamatoare nesteroidiene, iar cea moderată cedează în cîteva săptămîni la corticoterapie (40–60 mg/24 h).

Pericardita lupică, indiferent de existența sau cantitatea lichidului, necesită corticoterapie la dozele practicate pentru pleurezie. Afectarea miocardului impune de asemenea introducerea corticoterapiei în doză de cel puțin 60 mg/24 h prednison cu asociere de digitalice dacă efectul terapeutic nu a fost obținut în cîteva zile.

• *Manifestările hematologice* din cadrul LES fac obiectul unei atenții terapeutice deosebite din cauza numeroaselor aspecte nuanțate și adesea în contradicție cu gîndirea comună. Anemia „inflamatoare” nu necesită acțiune terapeutică specială deoarece este influențată de măsurile terapeutice generale ale bolii active, a cărei mărturie de altfel este. La nevoie, imunodepresoarele nu sînt contraindicate absolut, dar terapia marțială a anemiei trebuie atent evitată. Anemia feriprivă, corect identificată, impune decelarea și suprimarea sursei de sîngerare și administrarea preparatelor de fier, preferabil pe altă cale decît cea injectabilă. Anemia hemolitică și trombocitopenia sînt manifestări corticosensibile. Atitudinea este introducerea imediată a corticoterapiei la doze echivalente cu cel puțin 1 mg/kg/24 h prednison (pentru trombocitopenie doze duble), menținerea acestora timp de 2–3 săptămîni și scăderea treptată sub control biologic (reticulocite, numărarea trombocitelor). În caz de eșec, trebuie recurs, în ordine, la splenectomie și azathioprină sau ciclofosfamidă. În trombocitopenie pot fi obținute rezultate excelente cu alcaloizi de *Vinca rosea* (vinblastină, Velbe; vincristină), cel mai bine „încărcați” în trombocite transfuzate. Acești agenți se leagă

de microtubulii plachetari şi se elimină după opsonizare la nivelul celulelor ţintă (macrofage), a căror funcţie o ameliorează. În cazuri refractare se recurge la tratament cu gamaglobuline umane.

Fenomenele tromboembolice ale bolnavilor cu „anticoagulant lupic" beneficiază, în mod paradoxal, de heparinoterapie. Din cauza „vicierii" testelor de coagulare, această medicaţie se utilizează la dozele standard. Purpura trombotică trombocitopenică beneficiază de plasmafereză.

Multitudinea situaţiilor prin care un bolnav cu LES poate dezvolta un *abdomen acut* impune următoarea atitudine în urgenţă: prednison 80–150 mg/24 h dacă semnele de perforaţie lipsesc cu certitudine, laparatomie exploratorie în caz de eşec al acestui demers.

Nu toate *manifestările neuro-psihice* ale bolnavilor cu LES necesită corticoterapie agresivă. Concepţia actuală este de a nu diversifica tratamentul de fond, decît cel mult cu mijloace simptomatice, în caz de convulsii, fenomene de focar circumscrise sau sindroame psihice funcţionale. Dimpotrivă, bolnavii care prezintă psihoze organice sau semne neurologice multifocale în cadrul unui tablou clinic şi biologic de activitate, trebuie trataţi în mod susţinut. Implementarea unei scheme posologice porneşte de la doza corticoterapică de bază: cei care utilizează mai puţin de 20 mg/24 h prednison vor creşte doza la 60 mg/24 h, cei care erau trataţi cu doze între 20–60 mg/24 h, le vor creşte la 100 mg/24 h (în ambele cazuri împărţite obligatoriu în patru prize cotidiene). Dacă beneficiul nu apare în prima săptămînă, aceste doze se dublează, apoi dublarea, în caz de eşec, se face la fiecare 48 de ore pînă la obţinerea ameliorării clinice. Doza activă astfel stabilită se menţine 10–14 zile, după care se reduce lent la cea iniţială sau la cea apreciată ca minim eficace. Posibilitatea efectelor secundare de ordin neuro-psihic în cursul corticoterapiei ridică probleme delicate de interpretare a tabloului clinic la astfel de bolnavi. Anticonvulsivantele şi psihotropele sînt medicamente adjuvante la care se recurge după caz.

Femeile cu LES care doresc să păstreze *sarcina* beneficiază fără nici un risc de corticoterapie redusă la doza minimă necesară şi cu relativă siguranţă de antiinflamatoare nesteroidiene. În astfel de cazuri, se prevede un supliment glucocorticoid „de travaliu". Dimpotrivă, antimalaricele trebuie oprite cu cel puţin şase luni înaintea concepţiei, iar imunodepresoarele sînt formal contraindicate. Sindromul vasculo-renal gravidic (preeclampsia şi eclampsia), mai frecvent la gravidele cu LES, se poate trata cu sulfat de magneziu, dar probabil că este mai bine ca măsurile să fie limitate la controlul strict al tensiunii arteriale, menţinerea diurezei şi prevenirea convulsiilor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BALOW J. E., ASTIN A. H., KLIPPEL J. H., *Renal disease in systemic lupus erythematosus*, Rheum. Dis. Clin. N. Amer. 14, 1, 1988, 117–135.
2. BOLOŞIU H.D., *Vasculitele Sistemice*, Editura ETA, Cluj-Napoca, 1992.
3. BONFA E., ELKON K.B., *Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody*, Arthr. Rheum. 29, 6, 1986, 981–985.
4. CALLEN J.P., KLEIN J., *Subacute cutaneous lupus erythematosus*, Arthr. Rheum. 31, 8, 1988, 1007–1014.
5. FELTKAMP T.E. W., SEMEENK R.J.T., *Nuclear antigens and antinuclear antibodies*, Scand. J. Rheumatol. Suppl. 56, 1985.

6. FRIES J.F., SHARP G.C., *Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus.* Arthr. Rheum. 16, 4, 1988, 154–165.
7. HUGHES G.R., HARRIS N.M., *The anticardiolipin syndrome.* J. Rheumatol. 13, 5, 1986, 486–495.
8. HUSKISSON E.C., KUMAR P.J., CLARK M.L., *Systemic lupus erythematosus.* in: Clinical Medicine, Bailliere Tindall, London, 1987, 340–343.
9. LAHITA R.G., *Highlights od the Second International Conference on Systemic Lupus Erythematosus.* Arthr. Rheum. 33, 8, 1990, 1857–1863.
10. LIANG M.H., STEVEN A.J., ROBERTS M. W., *Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research.* Arthr. Rheum. 31, 5, 1988, 817–826.
11. PISTINER M., WALLACE D.J., NESSIN S. et al., *Lupus erythematosus in the '80 s: A survey of 570 patients.* Sem. Arthr. Rheum. 21, 1, 1991, 55–64.
12. SCHUR P.H., *The Clinic al Management of Systemic Lupus Erythematosus.* Grune & Stratton, Orlando, 1983.

HEMATOLOGIE

ACHIZIŢII RECENTE ÎN PATOGENEZA ŞI CLASIFICAREA LEUCEMIILOR ACUTE MIELOIDE (LAM)

Prof. dr. DAN COLIŢĂ
Dr. STĂNICĂ NICOARĂ
U.M.F. Bucureşti, Clinica de Hematologie
Spitalul Clinic Fundeni, Bucureşti.

I. INTRODUCERE

Organismul uman este constiuit din aproximativ o sută de trilioane (10^{14}) celule. Numărul de celule nucleate din sînge şi din măduva osoasă a fost apreciat la un trilion (10^{12}) (25) adică 1/100 din numărul total de celule.

Celulele ţesutului sanguin îşi au originea în *celulele stem pluripotente* (CSP). Acestea au două caracteristici: 1) capacitatea de a produce alte CSP (*autoreînnoirea*) şi 2) capacitatea de a se transforma în celule mature, înalt specializate (*diferenţierea*) (fig. 1) (19). CSP reprezintă o minoritate (0,01 – 0,05%) din populaţia de celule medulare. Ele sînt cele mai importante celule din măduva osoasă. În absenţa lor se instalează o pancitopenie, care duce rapid şi inevitabil la exitus. O anomalie minoră a acestor celule, ca un dezechilibru între autoreînnoire şi diferenţiere, poate avea ca urmare apariţia de hemopatii maligne. (24). Aşa se explică eforturile de a descifra mecanismele de reglare, de autoreînnoire şi de diferenţiere ale acestor celule şi recent, influenţa factorilor de creştere hematopoietici.

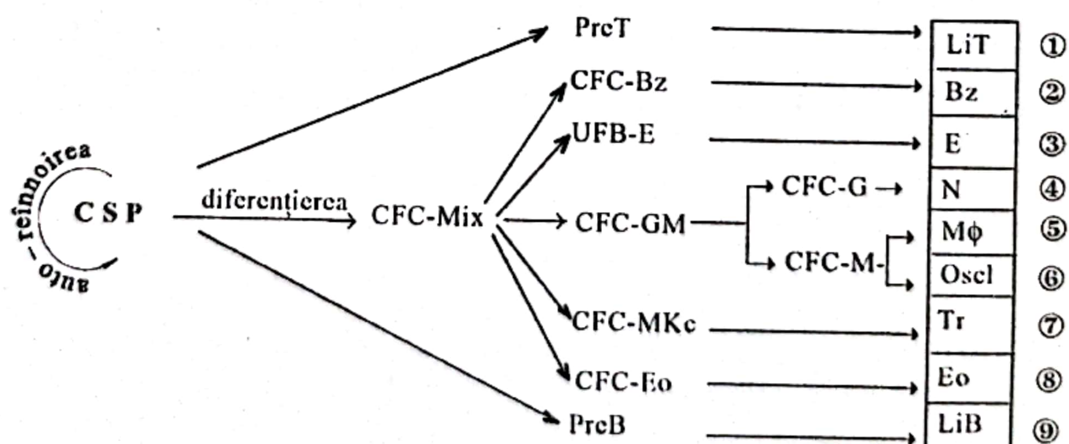


Fig. 1

Leucemiile acute (LA) sînt boli neoplazice ale ţesutului sanguin. Ele sînt constituite din *clone celulare anormale.* (21). Fiecare clonă celulară este menţinută de o populaţie minoră de *CSP leucemice* (CSPl). Acestea sînt capabile de autoreînnoire şi de intrare în compartimentul de diviziuni terminale, care sfîrşesc cu celule inerte proliferativ. (12). Expansiunea clonală depinde de balanţa între autoreînnoire şi iniţierea diviziunilor terminale. Controlul creşterii maligne poate fi obţinut prin modificarea balanţei în favoarea diviziunilor terminale, care sînt analoage cu diferenţierea (39).

Una din caracteristicile LA este aceea că sînt *boli generalizate* de la debutul clinic. Celulele leucemice pot fi recoltate uşor şi în mod repetat. Ele pot fi manipulate în culturi pe termen scurt şi pe termen lung. Sensibilitatea lor poate fi testată in vitro cu agenţi chimioterapici şi recent, cu factori de creştere hematopoietici. Caracteristicile lor biologice pot fi puse în evidenţă cu diverse tehnici: citologice, citochimice, imunofenotipice, citogenetice şi de genetică moleculară. Revoluţia din genetica moleculară a contribuit în mare măsură la înţelegerea biologiei transformării maligne. Aceasta a avut implicaţii în diagnosticul, clasificarea şi strategia terapeutică a LA (22).

Scopul acestui articol este de a trece în revistă:

1) conceptele privind transformarea malignă a celulelor din LA (leucemogeneza);
2) modelele de hematopoeză din leucemia acută mieloidă (LAM);
3) stadiul actual al clasificării LAM;
4) impactul citogeneticii şi al geneticii moleculare asupra clasificării şi strategiei terapeutice a LA.

II. CONCEPTELE PRIVIND TRANSFORMAREA MALIGNĂ A CELULELOR DIN LEUCEMIILE ACUTE

1. BLOCAREA DIFERENŢIERII ŞI FIDELITATEA DE LINIE CELULARĂ

Celulele blastice leucemice reprezintă proliferarea unor progenitori a căror diferenţiere a fost blocată într-un anumit stadiu de evoluţie. Fiecare populaţie de celule blastice păstrează markerii caracteristici pentru o anumită linie celulară şi un anumit stadiu de diferenţiere (*fidelitatea de linie celulară*).

2. INFIDELITATEA DE LINIE CELULARĂ

Folosind numeroşi markeri histochimici şi imunofenotipici pe celule leucemice diferite sau unice s-au găsit, în acelaşi timp, markeri pentru diferite linii celulare (*infidelitatea de linie celulară*) (45, 35). Rezultatele histochimice şi imunofenotipice au

fost confirmate la nivel molecular. Pe populaţia de celule blastice (considerate morfologic şi imunofenotipic ca LAM) au fost găsite rearanjamente ale genelor imunoglobulinelor şi ale receptorilor celulelor T (16, 41).

3. PROMISCUITATEA DE LINIE CELULARĂ

În 1986, Greaves M.F. şi colab. (28) au emis conceptul că progenitorii primitivi normali ar putea exprima *tranzitoriu* gene pentru diverse linii celulare înainte de a se produce o diferenţiere ireversibilă (*promiscuitatea de linie celulară*). Transformarea leucemică apărută în aceste etape celulare ar imortaliza fenotipul *„promiscuitar"*. La baza acestei transformări ar sta *rearanjamentele anormale de gene*. Date recente obţinute la nivel molecular vin în sprijinul concepţiei că expresia unor gene anormale ar schimba programul de diferenţiere celulară. Astfel, inserţia oncogenei v – raf poate transforma linia B spre diferenţiere macrofagică (34).

III. MODELELE DE HEMATOPOIEZĂ ÎN LEUCEMIA ACUTĂ MIELOIDĂ

1. Clasic, în leucemia acută mieloidă (LAM) se admite coexistenţa a două populaţii de celule: *leucemice ş normale*. Agenţii chimioterapici induc remisiunea prin distrugerea unui mare procent de CSPI, iar celulele normale reziduale restaurează hematopoieza. Tulburarea celulară de bază persistă, aşa încît, cu puţine excepţii, celulele leucemice reapar şi se produce recăderea.

2. În decada '80, McCulloch E.A. (38) a propus un nou model de hematopoieză în LA (fig. 2). Conform acestui model clona de CSPI este dominantă şi inhibă (complet sau parţial) hematopoieza normală. (42). CSPI au trei căi de evoluţie: a) autoreînnoirea; b) diferenţierea pe căi mielopoietice normale şi c) producerea unor noi subclone de celule blastice; acestea se pot menţine independent de CSPI de origine printr-o autoreînnoire proprie.

Dovezi că CSPI pot produce linii mielopoietice *normale* se găsesc în studii efectuate in vitro şi in vivo. In vitro, s-a dovedit că linii de celule leucemice se pot diferenţia în culturi după expunerea lor în diverşi agenţi sau factori de creştere: dimetilsulfoxid (DMSO) (23), acid retinoic (8, 36), factor de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) (29) şi „leukemia inhibitory factor" (LIF) (26). Recent, trialuri clinice au arătat că acidul retinoic poate influenţa diferenţierea celulelor leucemice sau preleucemice in vitro (40, 32). În acest fel, se poate obţine o *„remisiune fiziologică"*.

Recăderea are la bază apariţia unor *noi subclone* de celule blastice, aşa cum sugerează studii recente asupra oncogenei N – ras, detectată prin reacţia în lanţ cu polimerază (polymerase chain reaction) (43).

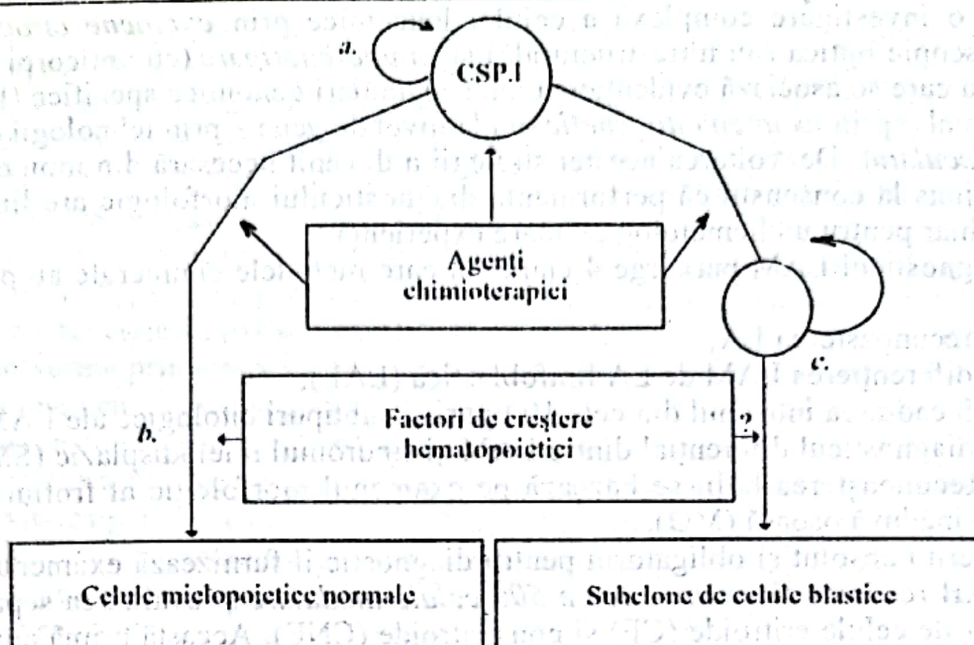


Fig. 2

Agenţii chimioterapici, dar şi *factorii de creştere hematopoietici* pot influenţa CSPI şi căile lor de evoluţie (fig. 2). Agenţii chimioterapici au o toxicitate selectivă asupra celulelor, care se găsesc în stadiul de autoreînnoire. Prin eliminarea subclonei de celule blastice se poate obţine o *„remisiune clonală"*. Recăderea apare cînd CSPI dau naştere unei noi subclone de celule blastice. Dacă probabilitatea unui asemenea eveniment mutaţional este mică, atunci remisiunea clonală este de lungă durată. S-a demonstrat că celulele leucemice păstrează sensibilitatea lor la factorii de creştere hematopoietică, ca şi celulele normale. Unii factori de creştere pot să mărească (!) sau să scadă autoreînnoirea celulelor blastice şi concomitent să modifice sensibilitatea lor la agenţii chimioterapici. Este evident faptul că introducerea în practică a factorilor de creştere va influenţa profund rezultatele obţinute în terapia LA (22).

IV. STADIUL ACTUAL AL CLASIFICĂRII ŞI DIAGNOSTICULUI LEUCEMIILOR ACUTE MIELOIDE (LAM)

Între 1974 şi 1976, un grup de experţi francezi, americani şi britanici (FAB) a stabilit criteriile moderne pentru diagnosticul şi clasificarea LAM. Prin introducerea progresivă de noi tehnici de examinare a celulelor leucemice, grupul FAB a identificat pînă la ora actuală 10 tipuri de LAM: 7 tipuri principale şi 3 subtipuri (vezi tab. 5) (1, 3, 4, 6, 7). Metodele de studiu recomandate includ, pe lîngă examenul morfologic

standard, o investigare complexă a celulei leucemice prin *examene citochimice* (în microscopie optică sau ultrastructurală) şi *imunofenotipare* (cu anticorpi monoclonali), la care se asociază evidenţierea unor rearanjări genomice specifice (la nivel cromozomial – prin *examen citogenetic* sau la nivel de gene – prin tehnologii de *biologie moleculară*). Dezvoltarea acestei strategii a devenit necesară din momentul în care s-a ajuns la consensul că performanţa diagnosticului morfologic are limite de netrecut chiar pentru un hematolog cu mare experienţă.

Diagnosticul LAM parcurge 4 etape, în care metodele enumerate au pondere diferită:

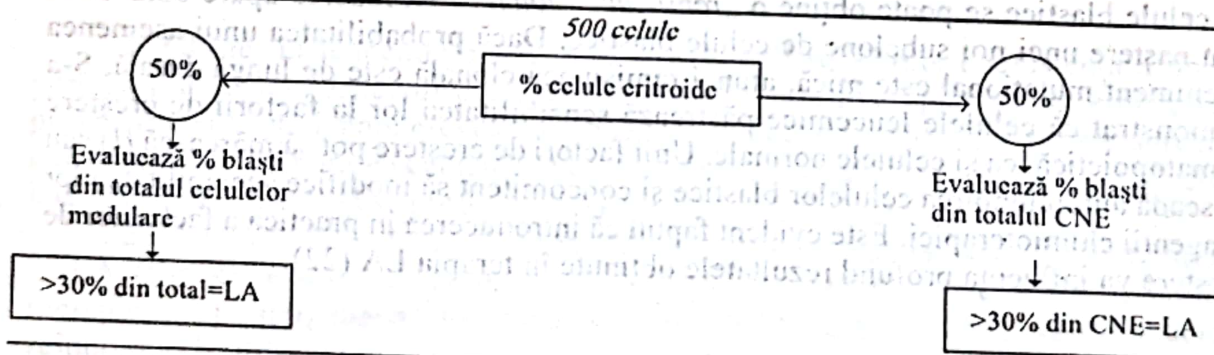
1 – recunoaşterea LA;
2 – diferenţierea LAM de LA limfoblastică (LAL);
3 – încadrarea într-unul din cele 10 tipuri şi subtipuri citologice ale LAM;
4 – diagnosticul diferenţial dintre LAM şi sindromul mielodisplazic (SMD).

1. Recunoaşterea bolii se bazează pe examenul morfologic al frotiurilor de sînge şi de măduvă osoasă (MO).

Criteriul absolut şi obligatoriu pentru diagnostic îl furnizează examenul MO. Grupul FAB recomandă *examinarea a 500 celule medulare* şi evaluarea separată a procentelor de celule eritroide (CE) şi non-eritroide (CNE). Această primă apreciere aduce elementul de referinţă, în funcţie de care se determină procentul de celule blastice leucemice. Dacă această cifră este egală sau mai mare decît 30%, diagnosticul de LA este cert. (vezi amănuntele în tab. 1).

Tabelul 1

Procedura de examinare a MO pentru diagnosticul iniţial al unei LA



X) limfocitele, plasmocitele, macrofagele şi mastocitele nu sînt incluse printre CNE.

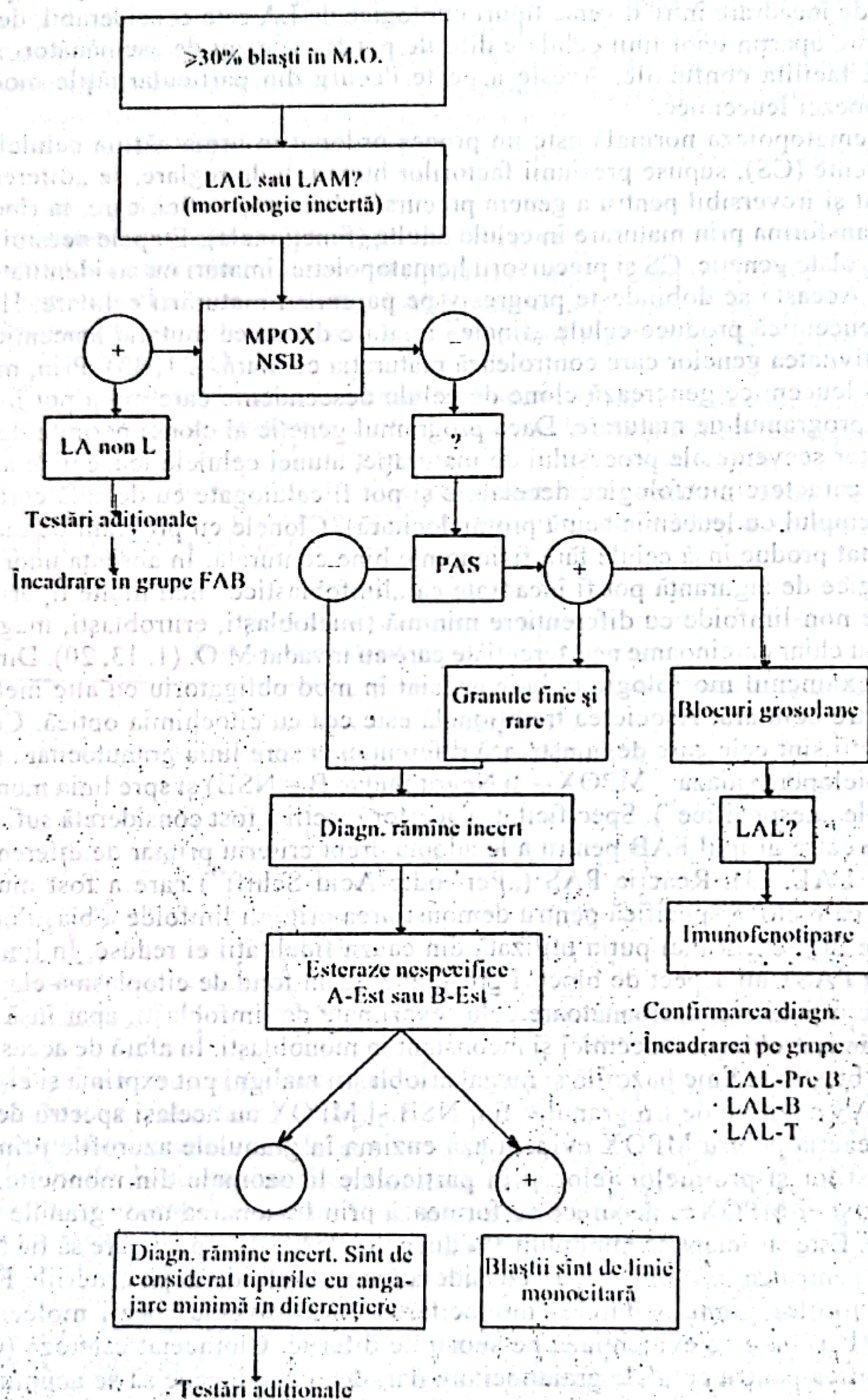
2. LAL şi LAM au prognostic diferit. Procentele de remisiuni complete şi şansele de curabilitate sînt diferite şi depind de alegerea unor combinaţii potrivite şi specifice de proceduri terapeutice. În aceste condiţii diferenţierea cu maximum de acurateţă a LAM de LAL capătă o importanţă practică deosebită. Experienţa a demonstrat că pentru acest diagnostic diferenţial examenul morfologic este insuficient. Singurii markeri morfologici cu valoare diagnostică sînt corpii Auer şi corpii Phi, care apar în citoplasma celulelor leucemice de linie granulocitară. Corpii Auer pot fi evidenţiaţi prin coloraţia uzuală pînă în 30% din cazuri. Corpii Phi sînt particule hidroxiperoxidazo-pozitive care apar la 92% din LAM şi sînt creditaţi de cei care i-au descris cu valoare diagnostică patognomonică (30). La fel, pot fi recunoscuţi fără mari

dificultăţi blaştii hipergranulari din varianta comună a leucemiei acute promielocitare. În schimb, în multe din cazurile în care lipsesc aceste criterii de siguranţă riscul erorilor de încadrare între diverse tipuri citologice de LA este considerabil, deoarece blaştii care aparţin unor linii celulare diferite pot fi suficient de asemănători între ei pentru a facilita confuziile. Aceste aspecte decurg din particularităţile modelului hematopoezei leucemice.

Hematopoieza normală este un proces ordonat în urma căruia celulele stem multipotente (CS), supuse presiunii factorilor humorali de reglare, se „diferenţiază" ierarhizat şi ireversibil pentru a genera precursori hematopoietici, care, la rîndul lor, se vor transforma prin maturare în celule adulte (funcţionale). Etapele acestui proces sînt controlate genetic. CS şi precursorii hematopoietici imaturi nu au identitate fizionomică. Aceasta se dobîndeşte progresiv pe parcursul maturării celulare. Hematopoieza leucemică produce celule „finale" imature deoarece mutaţia leucemică alterează activitatea genelor care controlează maturaţia celulară. (31, 33). Prin, multiplicare, CS leucemice generează clone de celule descendente care nu-şi pot îndeplini complet programul de maturare. Dacă programul genetic al clonei permite derularea mai multor secvenţe ale procesului de maturaţie, atunci celulele leucemice ajung să exprime caractere morfologice decelabile şi pot fi catalogate cu destulă certitudine (vezi exemplul cu leucemia acută promielocitară). Clonele cu program de maturaţie mai limitat produc însă celule fără fizionomie bine conturată. În absenţa unor criterii morfologice de siguranţă pot fi încadrate ca „limfoblastice" mai multe tipuri de LA cu celule non-limfoide cu diferenţiere minimă (mieloblaşti, eritroblaşti, magakarioblaşti) sau chiar carcinoame nediferenţiate care au invadat M.O. (1, 13, 20). Din aceste motive, examenul morfologic trebuie asociat în mod obligatoriu cu alte metode de identificare celulară. Asocierea tradiţională este cea cu citochimia optică. Cele mai utile reacţii sînt cele care demonstrează diferenţierea spre linia granulocitară (reacţia pentru mieloperoxidază – MPOX – şi Negru Sudan B – NSB) şi spre linia monocitară (esterazele „nespecifice"). Specificitatea acestor reacţii a fost considerată suficient de strictă de către grupul FAB pentru a le adopta drept criteriu primar de diferenţiere al LAM de LAL. (3). Reacţia PAS („Per iodic Acid Schiff") care a fost mult timp creditată ca metodă specifică pentru demonstrarea originii limfoide a blaştilor leucemici, este în prezent mai puţin utilizată din cauza fidelităţii ei reduse. În limfoblaşti granulele PAS+ au aspect de blocuri grosolane pe un fond de citoplasmă clară bazofilă. Reacţii pozitive, asemănătoare celor exprimate de limfoblaşti, apar însă în mod constant în eritroblaştii leucemici şi inconstant în monoblaşti. În afară de aceasta, mieloblaştii, blaştii de linie bazofilă şi megakarioblaştii maligni pot exprima şi ei, uneori, reacţii PAS pozitive de tip granular fin. NSB şi MPOX au acelaşi spectru de reactivitate. Reacţia pentru MPOX evidenţiază enzima în granulele azurofile primare ale mieloblaştilor şi promielocitelor şi în particolele lizozomale din monocite. Corpii Auer sînt şi ei MPOX+, deoarece se formează prin fuzionarea unor granule primare anormale. Este suficient ca minimum 3% din celulele blastice medulare să fie MPOX+ şi NSB+ pentru ca leucemia să fie considerată non-limfoidă după criteriile FAB.(3). Celulele liniilor granulocitare şi monocitare conţin diverse specii moleculare de esteraze (Est) care se evidenţiază pe substrate diferite. Cloracetat esteraza (CA-Est) este specifică pentru celulele granulocitare dar, deoarece începe să se acumuleze din

Tabelul 2

Aplicarea testelor citochimice curente pentru orientarea diagnosticului unei LA.



stadiul de promielocit, este mai puțin sensibilă decît MPOX pentru demonstarea originii mieloide a blaștilor leucemici. Esterazele „nespecifice" ale monocitelor se evidențiază pe α Naftil Acetat și α Naftil Butirat. În celulele liniei monocitare reacțiile pentru A-Est și B-Est sînt intens pozitive și pot fi inhibate cu FNa.

Tabelul 2 schițează performanțele tandemului clasic morfologic + citochimic. Situațiile cele mai clare sînt cele în care celulele leucemice demonstrează atingerea unui oarecare grad de maturație (citochimic pozitivă, granulații în citoplasmă, corpi Auer). Invers, formele fără maturație sau cu maturație minimă nu pot fi recunoscute numai după criteriile discutate. Ele sînt încadrate adesea ca LAL, dar în realitate celulele respective sînt deja orientate și pot fi (în ciuda asemănării lor posibile cu limfoblaștii), mieloblaști, monoblaști, eritroblaști, megakarioblaști sau chiar mastocite cu diferențiere/maturație minime. (1). Este de sbliniat că aceste tipuri de LAM au prognosticul cel mai nefavorabil. Recunoașterea lor este posibilă numai cu metode adiționale.

Ultramicroscopia poate evidenția:

· MPOX dispusă perinuclear sau în reticulul endoplasmic al mieloblaștilor (Mbl) foarte imaturi în care nu s-au constituit încă granulațiile primare (din acest motiv celulele sînt încă MPOX negative la ex. citochimic standard);

· molecule electronodense de feritină în mitocondriile sau invaginațiile de rofeo-citoză ale eritroblaștilor extrem de imaturi, ușor confundabili cu limfoblaștii (Lbl) prin aspect și PAS-pozitivitate;

· POX plachetară și alte ultrastructuri specifice acestei linii megakariocitare: granulele α și membranele de demarcație;

· granulațiile specifice ale promielocitelor leucemice din varianta microgranulară a acestei forme de LAM. Dimensiunea acestor microgranule se plasează la limita sau sub capacitatea de rezoluție a microscopului optic (≤250 nm), ceea ce îngreunează sau face aproape imposibil un diagnostic corect în microscopia optică.

Tabelul 3

Semnificația diagnostică a unor antigene (Atg) celulare (1, 31)

CD	*AcMo*	*Interpretare*
CD 10	J5, CALLA	Exprimat tranzitoriu pe limfocitele (Lf) B imature
CD 19	B4, Leu 12	Exprimat în toate fazele maturării Lf. B (Atg. pan-B).
CD 22	To 15, Leu 14	Atg. pan-B, dar apare inițial intracitoplasmatic și apoi pe membrană.
CD 3	OKT 3, Leu 4	Atg. pan-T, apare inițial intracitoplasmatic.
CD 5	OKT 1, Leu 9	Timocite în fază avansată de maturație și Lf. T mature.
CD 7	OKT 16, Leu 9	Timocite și LF. T mature
CD 13	My 7	Pan-Atg. de linie mieloidă
CD 33	My 9	Progenitori mieloizi și celule în curs de maturare (Mbl., Pro.), monocite
	CLB. MPO 1 (Anti MPOX)	Depistează lanțul α și/sau forma inactivă de proenzimă în citoplasma precursorilor mieloizi foarte imaturi.

În prezent, imunofenotiparea cu anticorpi monoclonali (AcMo), mai ieftină, mai rapidă şi mult mai performantă, a devenit o metodă de elecţie pentru diagnosticul LAM. AcMo depistează antigene celulare specifice de linie celulară sau de treaptă de maturaţie (tabelul 3). Pentru o analiză imunofenotipică curentă, Catovsky (15) recomandă combinarea a două sau trei AcMo specifici pentru fiecare linie celulară (tabelul 4). Introducerea acestui model de investigare a crescut substanţial performanţele diagnosticului LA:

· permite încadrarea corectă a cazurilor cu citochimie negativă pentru enzimele mieloide;

· în cazul LAL este singura metodă care stabileşte filiaţia celulelor leucemice şi diagnosticul variantelor de LAL.T, LAL.B şi LAL.pre B;

· combinaţia recomandată de AcMo permite stabilirea diagnosticului LAM în 99% din cazuri. La acest scor contribuie AcMo anti-MPOX (aMPOX) care depistează în mieloblaştii extrem de imaturi lanţuri monomerice precursoare (lanţuri α) ale enzimei în curs de elaborare. O (11, 37, 46). Determinarea prezenţei proenzimei prin AcMo este superioară celorlalte două metode discutate (citochimia ultrastructurală şi optică);

· permite precizarea subtipurilor de LAM cu diferenţiere minimă dacă se utilizează şi alţi AcMo cu specificitate strictă de linie celulară;

– CD 14 – pentru linia monocitară

– antiglicoforină A (VIE.G4) – depistează eritroblaştii imaturi

– CD 41 (anti GP IIb/IIIa), CD 42 (anti GP IX), CD 63 (anti IIIa) depistează glicoproteine specifice de linie megakariocitară.

· este esenţial pentru diagnosticul LA bifenotipice şi biliniare.

Tabelul 4

Diagnosticul imunofenotipic al LA (15)

LAL – B		LAL – T	LAM
CD 10	+		
CD 19	+		
CD 22*)	+		
CD 3*)		+	
CD 5		+	
CD 7		+	
CD 13			+
CD 33			+
Anti. MPOX*)			+

*) Exprimare intracitoplasmatică în precursorii cu diferenţiere minimă.

3. În tabelul 5 sînt redate sintetic criteriile morfologice, citochimice şi imunofenotipice ale diagnosticului subcategoriilor de LAM, conform cu recomandările recente ale FAB. Sînt incluse atît formele principale (M_1 – M_7) cît şi formele rare sau descrise mai recent (M_0 M_3V, M_4E_o, M_4Bazo) şi care nu apar în clasificarea curentă. Folosirea corectă şi cu un panel adecvat de reactivi a celor 3 metode poate duce la stabilirea diagnosticului corect în 100% din cazuri, după Catovsky (15).



Tabelul 5

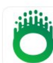
Subclasificarea LAM (după FAB)
(Criteriile de diagnostic se referă la M.O.) (1, 2, 3, 6, 7, 27, 44, 47)

M_0:	LA cu diferenţiere mieloidă minimă	>30% blaşti agranulari, fără corpi Auer · citochimie optică, MPOX + sau pozitivitate < 3% · imunofenotipare limfoidă negativă · imunofenotipare mieloidă (CD 13 şi/sau CD 33)$^+$ · sinteză de MPOX + (demonstrabilă prin citochimie ultrastructurală sau cu AcMo specific: CLB.MPO 1)
M_1:	LA mieloblastică fără maturaţie	faţă de celulele non-eritroide (CNE) · blaşti > 30% (din care > 3% MPOX + sau prezenţa corpilor Auer) · promielocite ≤ 10% · celule monocitare ≤10%
M_2:	LA mieloblastică cu maturaţie (mieloblasto-promielocitară)	raportat la CNE: · blaşti > 30% (idem M_1) · promielocite > 10% – < 20% · celule monocitare < 20% şi absenţa altor criterii pentru M_4
M_3:	LA promielocitară:	raportat la CNE: · >30% promielocite anormale, cu granulaţii şi posibil cu c. Auer în mănunchiuri *sau* · > 30% celule a- sau hipogranulare, nuclei bilobaţi; granulaţiile sînt totdeauna vizibile în microscopia electronică (*variantă de M_3* sau M_3V) · ambele forme (M_3 şi M_3V) – t(15:17): markerul citogenetic al bolii – asociere frecventă cu CID (sindromul de coagulare intravasculară diseminată)
M_4:	LA mielomonocitară:	raportat la CNE · blaşti mieloizi ≥ 20% · asocierea proliferării monocitare, demonstrabilă prin: 2 criterii morfologice sau 1 criteriu morfologic + 1 criteriu cito- sau biochimic: – valori crescute în M.O. (20–80% din CNE) – valori crescute în sînge (≥ $5X10^9$/l) – minimum 20% din celulele M.O. dau reacţii + cu esterazele monocitelor – lizozimurie > 3 ori normalul
	Variante rare cu diferenţiere granulocitară spre linia eozinofilă (M_4E_0) sau bazofilă (M_4Baz_0)	
	M_4E_0	· blaşti monocitoizi şi alte celule hiperbazofile primitive în număr mare · componenta eozinofilică crescută (1 – 30% din CNE) cu frecvente mielocite care conţin granulaţii anormale (bazofile, PAS+, lipsa miezului cristalin la examinarea ultramicroscopică). În sînge: procente şi citologie normale.

Tabelul 5 (continuare)

		· citogenetic: inv (16) (p13q22) · clinic: afectarea SNC – meningită leucemică – tumori cu blaşti
	M_4Bazo	· blaşti agranulari · identificare: – coloraţie metacromatică (albastru de toluidină) – imunofenotipare – microscopie electronică – ex. citogenetic: del(12)(p11-13)
M_5:	LA monocitară	raportat la CNE: · >30% blaşti · ≥80% celule monocitoide din care *M5a*: · monoblaşti > 80% *M5b*: · monoblaşti < 80%; · promonocite + monocite > 20% · ex. complementare – EST nespecifice +: inhibiţie cu FNa – lizozimurie
M_6:	eritroleucemia	3 stadii succesive 1. *eritroid* – celule adesea greu identificabile Elemente de recunoaştere · reacţie PAS+ (bulgări) · ultramicroscopie: agregate de fibrină în citoplasmă, rofeocitoză · AcMo anti-glicoforină A+ 2. *eritroleucemic* – > 50% elemente eitroide în M.O. – > 30% din CNE sînt blaşti 3. *leucemic*: aspecte de M_1, M_2, M_4
M_7:	LA megakariocitică	· > 30% din totalul celulelor M.O. sînt blaşti: apartenenţa lor la seria Mgk. necesită examen ultrastructural (evidenţiază granule α, membrane de demarcaţie şi POX plachetară) şi/sau imunofenotipare cu AcMo anti GP IIb/IIIa,anti Ib sau anti factor VIII · puncţii sternale adesea albe · biopsia M.O.: mielofibroză

Alte tipuri de LA neincluse în FAB: a) *LA bifenotipice* ar reprezenta un tip distinct de boală în care leucemicii exprimă markeri a două linii celulare distincte. S-a speculat că leucemizarea ar afecta celule hematopoietice foarte imature care au potenţial de diferenţiere în mai multe direcţii. Conform criteriilor convenţionale, morfologice şi citochimice, majoritatea cazurilor pot fi încadrate ca LAL sau LAM tipice, dar investigaţiile imune demonstrează exprimarea unor antigene (markeri) „nepotrivite" pentru tipul aparent de leucemie. Această deviaţie fenotipică poate fi *unică* (de ex. cazuri de LAL caracteristice în care apare pozitivitate numai a MPOX şi care sînt mai frecvente la adulţi decît la copii) sau *multiplă* (expresia simultană a două sau mai mulţi markeri pentru linii celulare diferite). Prin alegerea unor testări foarte specifice (de ex. eliminarea investigărilor cu acei AcMo care în mod obişnuit reacţionează cu



Tabelul 5 (continuare)

		· citogenetic: inv (16) (p13q22) · clinic: afectarea SNC – meningită leucemică – tumori cu blaşti
	M_4Bazo	· blaşti agranulari · identificare: – coloraţie metacromatică (albastru de toluidină) – imunofenotipare – microscopie electronică – ex. citogenetic: del(12)(p11-13)
M_5:	LA monocitară	raportat la CNE · ≥30% blaşti · ≥80% celule monocitoide din care ↓ *M5a*: · monoblaşti > 80% ↓ *M5b*: · monoblaşti < 80% · promonocite + monocite > 20% · ex. complementare – EST nespecifice +; inhibiţie cu FNa – lizozimurie
M_6:	eritroleucemia	3 stadii succesive 1. *eritroid* – celule adesea greu identificabile Elemente de recunoaştere · reacţie PAS+ (bulgări) · ultramicroscopie: agregate de fibrină în citoplasmă, rofeocitoză · AcMo anti-glicoforină A+ 2. *eritroleucemic* · > 50% elemente eritroide în M.O. · > 30% din CNE sînt blaşti 3. *leucemic*: aspecte de M_1, M_2, M_4
M_7:	LA megakariocitică	· > 30% din totalul celulelor M.O. sînt blaşti; apartenenţa lor la seria Mgk. necesită examen ultrastructural (evidenţiază granule α, membrane de demarcaţie şi POX plachetară) şi/sau imunofenotipare cu AcMo anti GP IIb/IIIa, anti Ib sau anti factor VIII · puncţii sternale adesea albe · biopsia M.O.: mielofibroză

Alte tipuri de LA neincluse în FAB: a) *LA bifenotipice* ar reprezenta un tip distinct de boală în care leucemicii exprimă markeri a două linii celulare distincte. S-a speculat că leucemizarea ar afecta celule hematopoietice foarte imature care au potenţial de diferenţiere în mai multe direcţii. Conform criteriilor convenţionale, morfologice şi citochimice, majoritatea cazurilor pot fi încadrate ca LAL sau LAM tipice, dar investigaţiile imune demonstrează exprimarea unor antigene (markeri) „nepotrivite" pentru tipul aparent de leucemie. Această deviaţie fenotipică poate fi *unică* (de ex. cazuri de LAL caracteristice în care apare pozitivitate numai a MPOX şi care sînt mai frecvente la adulţi decît la copii) sau *multiplă* (expresia simultană a două sau mai mulţi markeri pentru linii celulare diferite). Prin alegerea unor testări foarte specifice (de ex. eliminarea investigărilor cu acei AcMo care în mod obişnuit reacţionează cu

epitopi exprimaţi pe celule de linii diferite) s-a apreciat că frecvenţa LA bifenotipice ar fi de 10% din totalul LA şi de circa 20% din LAM (14). În funcţie de specificitatea semnificaţiei informaţionale, Catovsky stratifică diverşii markeri celulari în trei categorii cărora le acordă 2, 1 şi respectiv 0,5 puncte, pe baza cărora propune un scor pentru diagnosticul acestor forme de LA: aspectele care definesc fiecare linie celulară trebuie să depăşească două puncte (tabelul 6).

Tabelul 6

Diagnosticul LA bifenotipice (14, 75)

Punctajul	Linia celulară sugerată		
	Limfoidă B	Limfoidă T	Mieloidă
2	cCD22[a]	cCD3	MPOX[b]
1	CD10 CD19	CD2[c]	CD13 CD33
0,5	Tdt[d]	Tdt CD7	CD11b[e] CD15[f]

a – marker intracitoplasmatic
b – orice metodă de determinare
c – marchează receptorul E pentru eritrocitele de oaie
d – dezoxinucleotidil transferaza terminală: catalizează adiţia unor dezoxinucleotide pe oligo- sau poli-dezoxinucleotide. Este exprimată în 90% dintre LAL dar şi în cazuri rare de LAM sau bilinіare.
e – marchează receptorul pentru C3b. Este exprimat pe monocite normale şi leucemice, unele LA de linie granulocitară, celule NK
f – granulocite şi monocite în curs de maturare, tricoleucocite

b) *LAM asociate cu mielodisplazie triliniară* însumează 10–15% din cazurile de LAM. Asocierea dismielopoezei conferă un prognostic nefavorabil şi a fost observată în toate tipurile FAB cu excepţia LAM.M_3.Anomalii citogenetice caracteristice sindromului mielodisplazic (SMD) sînt frecvent asociate (–5, 5q–, –7, 7q–). S-au descris cazuri la care tabloul recăderii este cel de anemie refractară (afecţiune inclusă în cadrul SMD). Pe aceste baze s-a speculat ideea că aceste cazuri nu ar fi LAM adevărate, ci forme de SMD cu tablou de debut asemănător celui al LAM. Astfel de observaţii şi alte aspecte de graniţă impun ca toate cazurile de LAM să fie diferenţieate de SMD. (9, 10).

4. Încă de la primele întîlniri ale grupului FAB s-a discutat semnificaţia anomaliilor hematologice întîlnite în unele forme mai neobişnuite de boală care primiseră mai multe denumiri ca leucemii „atipice", „subacute", „monocite" sau „preleucemii". Pentru aceste forme de boală experţii FAB au preferat denumirea comună de anemii refractare cu exces de blaşti (AREB) şi au fost obligaţi să stabilească drept criterii de siguranţă pentru diagnosticul LA, acel prag minim de 30% celule leucemice în M.O. (vezi tabelul 1). Pe parcursul anilor s-a dovedit că mai multe afecţiuni, aparent disparate, prezintă aceeaşi tulburare fundamentală ca şi AREB: înlocuirea progresivă a celulelor hematopoietice normale din M.O. de către o clonă cu funcţie aberantă, manifestată prin hematopoieză ineficientă şi displazică. De aici a apărut conceptul de SMD în care sînt incluse: anemia refractară (AR), anemia refractară cu sideroblaşti inelari



(ARS), AREB, AREBt (AREB „în transformare") și leucemia mielomonocitară cronică (LMMC). În 1985 grupul FAB a făcut ultimele recomandări protocolate pentru identificarea entităților SMD (tabelul 7) și diferențierea lor de LAM (tabelul 8).

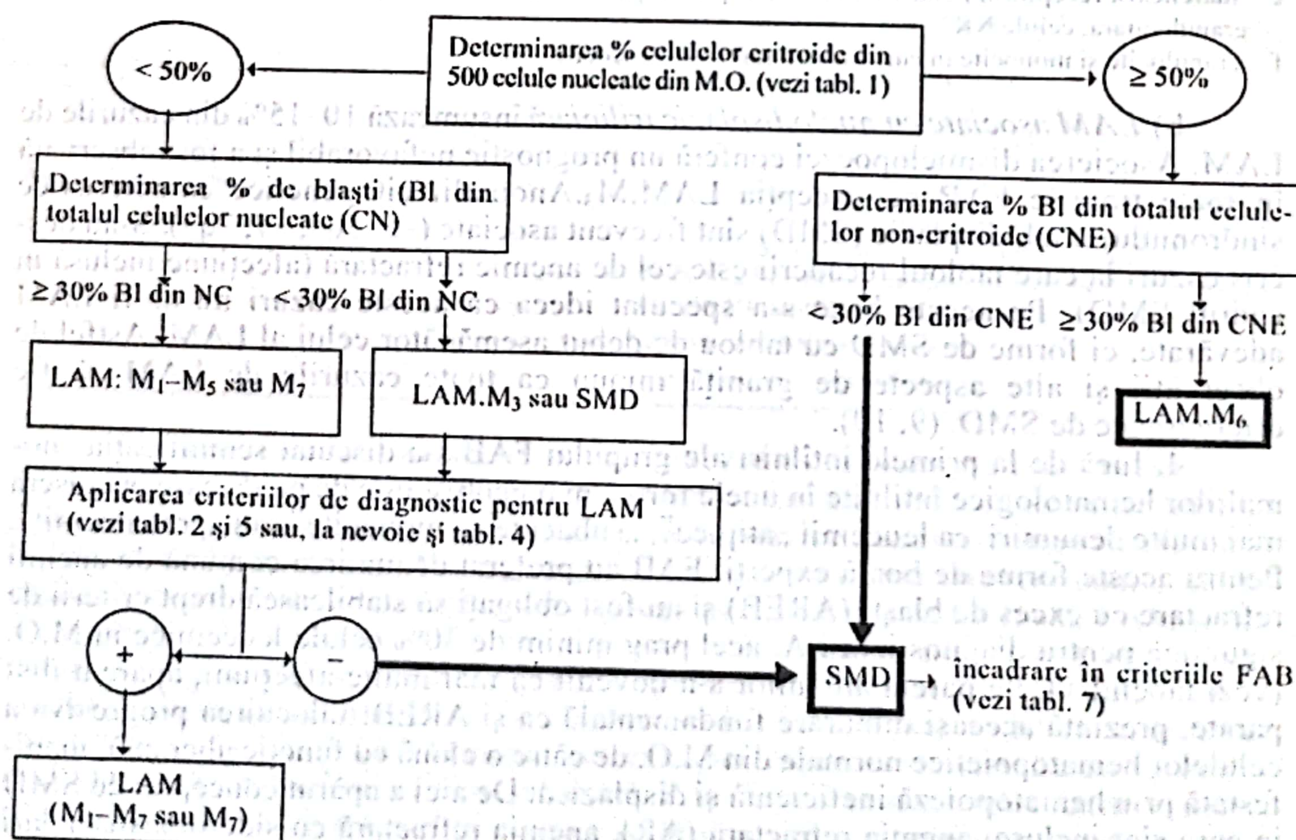
Tabelul 7

Criteriile FAB de clasificare a SMD

Boala	Tabloul hematologic	
	Sînge periferic	Măduva osoasă
AR	Anemic Mbl: 0–1% Monocite (Mo) ≤1X10⁹/l +	Mbl. < 5% ≤ 15% dintre eritroblaști (Ebl) sînt sideroblaști inelari (Sb. I)
ARS	Idem	Mbl. < 5% Sb. I > 15% dintre Ebl.
AREB	Anemic Mbl. 2–5% Mo ≤ 1X10⁹/l +	Mbl. ≥ 5% dar ≤ 20%
AREBt	Mbl.[(x)] > 5%	Mbl. [(x)] > 20% dar ≤ 30%
LMMC	Mbl. < 5% Granulocitoză adesea Mo > 1X10⁹/l	Mbl. < 20% Nr. crescut de promonocite (adesea)

Tabelul 8

Diagnosticul diferențial între LAM și SMD (1)



V. IMPACTUL CITOGENETICII ȘI AL GENETICII MOLECULARE ASUPRA PATOGENIEI, CLASIFICĂRII ȘI TERAPIEI LEUCEMIILOR ACUTE

1. ISTORIA ȘI MODELUL ANOMALIEI Ph[1]

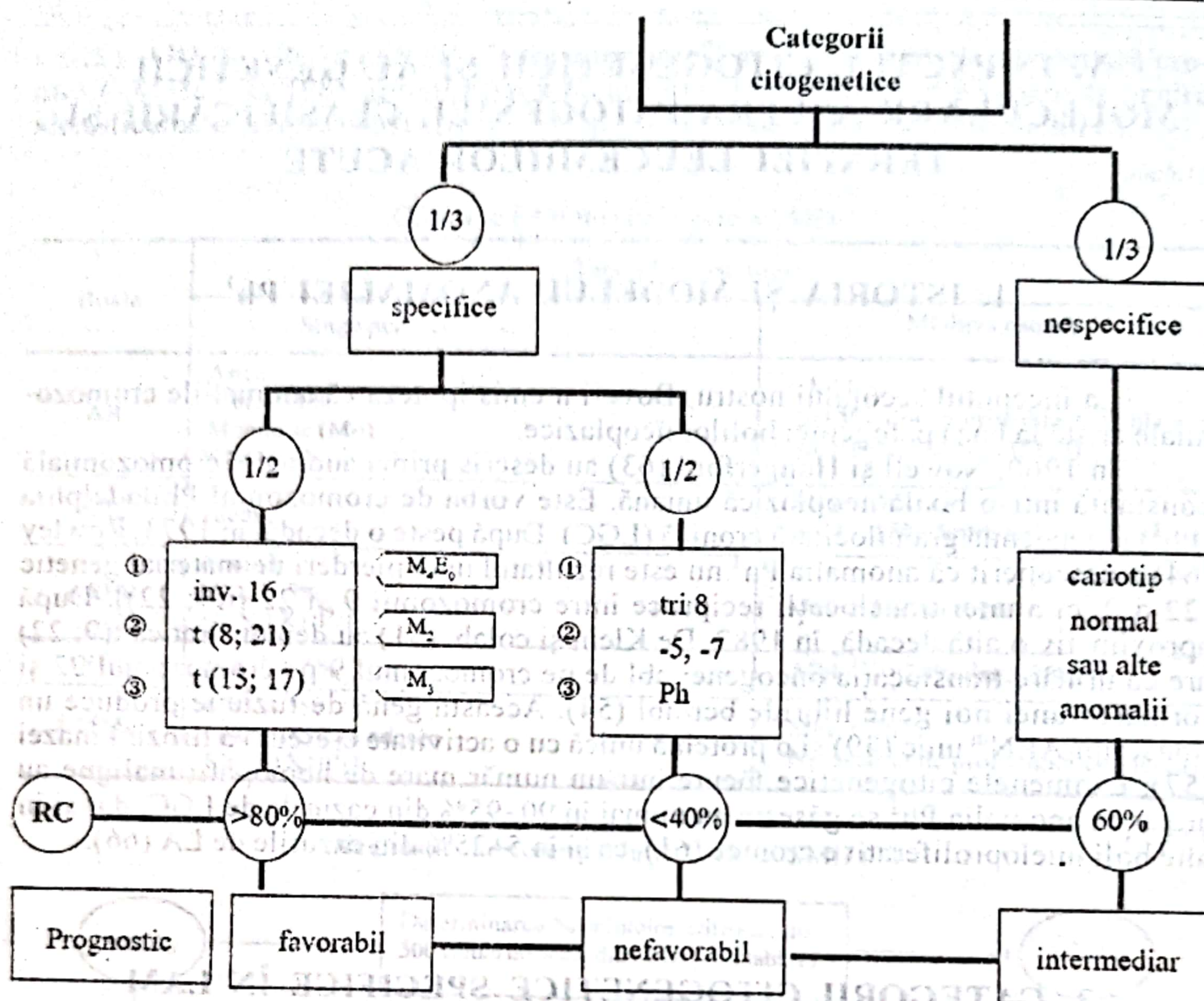
La începutul secolului nostru, Boveri a emis ipoteza că anomaliile cromozomiale ar sta la baza patogeniei bolilor neoplazice.

În 1960, Nowell și Hungerford (63) au descris prima anomalie cromozomială constantă într-o boală neoplazică umană. Este vorba de cromozomul Philadelphia (Ph[1]) în leucemia granulocitară cronică (LGC). După peste o decadă, în 1973, Rowley (64) a descoperit că anomalia Ph[1] nu este rezultatul unei pierderi de material genetic (22 q–), ci a unei translocații reciproce între cromozomii 9 și 22 [t(9; 22)]. După aproximativ o altă decadă, în 1982, De Klein și colab. (51) au demonstrat că t(9; 22) are ca urmare translocația oncogenei abl de pe cromozomul 9 pe cromozomul 22 și formarea unei noi gene hibride bcr/abl (54). Această genă de fuziune produce un transcript ARN^m unic (49) și o proteină unică cu o activitate crescută a tirozinkinazei (57). Examenele citogenetice făcute într-un număr mare de hemopatii maligne au arătat că anomalia Ph[1] se găsește nu numai în 90–95% din cazurile de LGC, dar și în alte boli mieloproliferative cronice (61), ca și în 5–25% din cazurile de LA (66).

2. CATEGORII CITOGENETICE SPECIFICE ÎN LAM

În leucemiile acute, în decada '60, cu tehnicile standard au fost puse în evidență la 40–80% din pacienți anomalii cromozomiale multiple (67). În decadele '70 și '80, cu tehnicile de bandare a cromozomilor au fost delimitate *categorii citogenetice specifice* (68, 65, 55). Conturarea cadrului nosologic al acestor categorii citogenetice se sprijină pe asocierea lor cu: a) anumite tipuri citologice (conform clasificării FAB); b) semne clinice caracteristice și c) răspunsuri la terapie previzibile.

În 1990, Emil J. Freireich (52), pe un lot de 725 pacienți cu LAM a constatat că aproximativ 1/3 prezintă aberații cromozomiale specifice, restul de 2/3 au cariotipuri normale sau aberații nespecifice (fig. 3). Categoriile specifice se subimpart în două grupe aproximativ egale ca frecvență. Din prima grupă fac parte: 1) inversiunea (inv) de 16; 2) translocația (t) (8; 21) și 3) t(15; 17). În a doua grupă au fost incluse: 1) trisomia (tri) 8; 2) deleția de 5 (–5) sau 7 (–7) și 3) cromozomul Ph[1]. Inv 16 se asociază cu tipul citologic M_4E_0; t(8; 21) cu M_2 și t(15; 17) cu M_3. În primul grup remisiunile complete (RC) sînt în jur de 80% (*grupul are prognostic favorabil*), în al doilea grup RC sînt sub 40% (*grupul cu prognostic nefavorabil*), iar la restul de 2/3 RC sînt în jur de 60% (*grupul intermediar*) (fig. 3).



A. CATEGORIILE CITOGENETICE FAVORABILE

a) *Inv 16* se întîlneşte frecvent la tineri; clinic, prezintă cloroame intracerebrale; citologic face parte din tipul M_4E_0; terapeutic, este categoria cea mai sensibilă la chimioterapie convenţională; cloroamele răspund la doze mari (3 g/m² X 6) de Arabinosil-Citosină (ARA-C); remisiunea necesită o intensificare precoce a chimioterapiei cu doze mari; recăderile coincid cu persistenţa inv 16 (parametru de boală reziduală); pentru toate aceste particularităţi asocierea M_4E_0 cu inv 16 a fost definită ca *un nou sindrom sau o nouă boală* (*„boala inv 16"*).

b) *t(8; 21)* se asociază cu tipul citologic M_2; terapeutic, are un răspuns extrem de favorabil la chimioterapie şi transplantarea de măduvă osoasă (TMO); persistenţa anomaliei cromozomiale în remisiune influenţează strategia terapeutică; dintre supravieţuitorii de lungă durată un mare procent rămîn în fracţiunea de vindecare.

c) *t(15; 17)* este categoria cea mai bine delimitată nosologic; tabloul clinic este dominat de sindrom hemoragic prin coagulare intravasculară diseminată (CID), cito-

logic face parte din tipul M_3, inclusiv varietatea microgranulară (M_3V); terapeutic, 25–40% din cazuri pot prezenta exitus-uri precoce la inducție; derivații de acid all-trans retinoic pot induce reluarea procesului de maturație al celulelor leucemice promielocitare; pacienții cu remisiune de lungă durată reprezintă cea mai mare fracțiune de vindecări.

În Clinica de Hematologie din Bucureşti o preocupare deosebită a constituit-o tipul citologic M_3. Coliță D. şi colab. (17) au analizat 119 cazuri de M_3 internate în perioada 1968–1986. Aceste cazuri au reprezentat 7% față de totalul de LA şi 10% față de grupul de LAM. Tabloul clinic a fost dominat de sindrom hemoragic (94% din cazuri). Varianta macrogranulară a fost găsită în 109 cazuri, în timp ce varianta micro-granulară (M_3V) numai în 10 cazuri. Eritrocitele fragmentate, ca semnal de CID, au fost semnalate la 70% din pacienți, iar semnele de CID decompensat în > 50% din pacienți. În 4 din 7 cazuri analizate examenele citogenetice au pus în evidență t(15; 17). În 5 cazuri microscopia electronică a arătat în celulele leucemice promielocitare semne caracteristice (corpi Auer multipli şi granulații mari peroxidazo-pozitive). În cursul perioadei analizate supraviețuirea a crescut de la cîteva zile pînă la un an şi chiar peste 3 ani, în funcție de diversele scheme de tratament. În ultimii ani s-a putut urmări reversibilitatea promielocitelor leucemice după tratament cu derivați de acizi retinoici.

În Clinica de Hematologie au fost tratați cu acid all-trans retinoic (Diamalin[R]) 22 pacienți evaluabili cu LAM (M_3). S-au obținut 14 remisiuni complete (într-un interval mediu de 1,5 luni) şi 7 remisiuni parțiale. Instalarea RC a fost precedată de apariția unor modificări morfologice sugestive pentru diferențierea şi maturarea celulelor leucemice (de ex. granulocite polinucleare cu corpi Auer). Durata medie a RC a fost de 19,8 luni, cu posibilitatea inducerii unei noi RC (cu o durată medie de 11,7 luni). Supraviețuirea medie a întregului lot a fost de 24,2 luni. Compararea acestor rezultate cu cele anterior obținute de noi prin aplicarea schemelor standard de chimioterapie arată 2 avantaje majore ale tratamentului cu acid all-trans-retinoic: control rapid şi eficient al anomaliilor hemostazei (normalizarea testelor de hemostază în aprox. 10 zile de tratament) şi o rată dublă a RC (66,6% față de 31%). (18).

B. CATEGORII CITOGENETICE NEFAVORABILE

a) *Deleția de 5 sau 7*; deleția poate fi parțială a brațului lung (5q- sau 7q-) sau completă de cromozom 5(–5) sau 7(–7); această categorie citogenetică apare adesea ca o *LA secundară* unei alte boli hematologice (sindrom mielodisplazic, mielom multiplu, boală Hodgkin) sau nehematologice (neoplasm mamar); recunoaşterea acestei categorii are importanță pentru a prevedea că terapia curentă este ineficace sau paleativă şi justifică încercarea unor noi agenți sau protocoale de terapie.

b) *Trisomia 8*, deşi face parte din categoriile citogenetice nefavorabile, poate să aibă un răspuns minor la terapie, în special la pacienții tineri cu factori de prognostic favorabili la chimioterapie.

c) *Ph' sau LAM Ph pozitiv* pune o serie de probleme; nu se ştie în toate cazurile dacă t(9; 22) este la nivel molecular similară cu cea din LGC, adică caracterizată prin existența unei gene hibride bcr/abl; în cazurile în care se confirmă anomalia moleculară se suspectează o transformare mieloblastică a unei LGC, care nu a fost depistată în faza cronică; în orice caz, răspunsul la terapie este nefavorabil.

3. ANOMALII CROMOZOMIALE ÎN LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ (LAL)

La pacienţii cu LAL categoriile citogenetice sînt mai puţin bine delimitate. Dar, majoritatea autorilor sînt de acord că există cel puţin două categorii distincte: prima cu cariotipuri hiperploide şi a doua cu t(9; 22) (Ph). Pacienţii cu cariotipuri hiperploide au prognosticul cel mai favorabil. Ei fac parte din forma comună de LAL de la copil şi au şansa să intre în fracţiunea de vindecare. În contrast, pacienţii cu t(9; 22) au un prognostic nefavorabil cu o frecvenţă scăzută de RC şi puţini supravieţuitori de lungă durată.

Trebuie să subliniem faptul că pacienţii cu LAL Ph pozitiv, deşi la nivel microscopic prezintă o t(9; 22) similară cu cea din LGC, la nivel molecular ruptura cromozomială este în afara genei bcr. Dacă se ţine seama şi de observaţiile de genetică moleculară se constată că există unele cazuri de LAL cu t(9; 22) mascată. În total, pacienţii cu LAL Ph pozitiv reprezintă pînă la 25% din LAL de la adult. Aceasta ar fi una din explicaţiile pentru diferenţa de prognostic dintre LAL la adult faţă de copil.

În Clinica de Hematologie din Bucureşti am avut ocazia să studiem un caz de LAL Ph pozitiv, bifenotipic. (62).

Investigaţiile citogenetice au arătat în 40% din mitoze prezenţa cromozomului Ph^1, iar în 60% din mitoze 2 Ph^1 şi aneuploidie; cu tehnica de bandare s-a pus în evidenţă t(9; 22).

Examenele cu anticorpi monoclonali au indicat că celulele maligne exprimă simultan markeri specifici atît pentru linia limfoidă B (EAC^+ şi IgG^+) cît şi pentru linia limfoidă T (T_3^+, T_4^+, T_8^+ şi T_{11}^+), adică un fenotip hibrid.

Celulele leucemice au avut două caracteristici: una genotipică: t(9; 22) şi alta fenotipică: markeri de suprafaţă de linie B şi T. Fenotipul hibrid sugerează că clona de celule maligne a avut la origine o celulă stem limfoidă, bipotentă pentru linia B şi T. Una din modificările iniţiale din această celulă a fost probabil t(9; 22), implicit rearanjamentele oncogenei c-abl. Din această clonă Ph^1 a apărut ulterior a doua clonă Ph^0, caracterizată prin 2 Ph^1 şi modificări în alte grupe de cromozomi. Cele două clone de celule leucemice (Ph^1 şi Ph^0) cu un avantaj de creştere faţă de celulele normale, au înlocuit treptat populaţia de celule medulare normale, ceea ce a avut ca rezultat apariţia semnelor clinice de boală.

Răspunsul la tratament a apărut abia după 7 luni de cure repetate de inducţie; în timpul terapiei de între ţinere au apărut semne de leucemie a SNC; după o nouă RC s-a produs o nouă recădere şi exitus după 28 de luni.

Acest caz de LAL – Ph pozitiv şi cu fenotip hibrid ridică probleme dificile de încadrare în clasificările citologice şi imunologice actuale şi pentru alegerea strategiei terapeutice.

4. GENETICA MOLECULARĂ A LEUCEMIILOR ACUTE

Investigaţiile de genetică moleculară în LA au avut ca scop identificarea genelor unice localizate la nivelul rupturilor cromozomiale după modelul t(9; 22) din LGC.

Aceasta permite înţelegerea mai bună a mecanismelor de leucemogeneză, furnizează o nouă ţinută terapeutică şi constituie un marker molecular pentru boala minimă reziduală.

În primele două *categorii citogenetice specifice* şi anume inv 16 şi t(8; 21) pînă în prezent nu au fost identificate aceste gene. În schimb, în *t(15, 17)* studiile de hibridizare au arătat că gena mieloperoxidazei este localizată pe regiunea q 22–24, foarte aproape de punctul de ruptură de pe cromozomul 17 (50). Mai mult chiar, analiza ulterioară a confirmat că la pacienţii cu M^{3+} gena este translocată de pe cromozomul 17 pe cromozomul 15 (59). Se consideră că această translocaţie este responsabilă, cel puţin parţial, de supraexpresia proteinei mieloperoxidazei, enzimă extrem de utilă pentru identificarea celulelor din linia mieloidă. La pacienţii cu M^{3+} şi t(15; 17) s-a constatat o supraexpresie substanţială a proteinei mieloperoxidazei.

În ceea ce priveşte *categoriile citogenetice nefavorabile* s-a găsit că un număr important de factori stimulatori de creştere a coloniilor mieloide (IL 4 şi IL 5) sînt localizaţi pe braţul lung al cromozomului 5 în zona care este uzual deletată la pacienţii cu –5 sau 5q – (58).

Genele care codifică Il–3, FSC –GM, FSG – M şi receptorul pentru FSC–M sînt localizate pe o mică regiune de pe cromozomul 5q, în timp ce gena care codifică FSC–G este localizată pe cromozomul 17.

Descoperirea oncogenelor şi a antioncogenelor a furnizat date noi privind semnificaţia deleţiilor cromozomiale în tumorigeneză. Pierderea heterozigotismului genetic, care rezultă din deleţia unei porţiuni de cromozom sau a unei gene specifice, permite unei oncogene să fie supraexprimată şi contribuie astefel la carcinogeneză. Acest fapt a fost demonstrat în retinoblastom şi cancerul de colon (56, 53). Se presupune că înlocuirea produselor genelor ar putea avea un efect major asupra istoriei naturale a acestor boli.

Mutaţiile punctiforme ale genei RAS sînt asociate cu tranziţia sindroamelor mielodisplazice spre LA, ca şi cu apariţia crizei blastice în LGC (60). Mai mult chiar, la pacienţii cu M_4 şi M_5 s-a găsit o frecvenţă mare a mutaţiilor genei RAS (48). Semnificaţia acestor mutaţii punctiforme nu este clară dar, este posibil ca ele să fie utile în detectarea bolii reziduale minime la aceste grupe de pacienţi.

VI. CONCLUZII

1. În ultimele patru decade s-au făcut progrese remarcabile în cunoaşterea biologiei celulelor din leucemiile acute (LA) şi au apărut noi concepte privind leucemogeneza.

2. Diagnosticul şi clasificarea LA se bazează pe o serie de metode de investigaţie şi anume: citologice, citochimice, ultramicroscopice, imunofenotipice, citogenetice şi de biologie moleculară.

3. Performanţa diagnosticului citologic (cu coloraţiile panoptice, uzuale) al LA are limite, care nu pot fi depăşite de nici un hematolog oricît de experimentat.

4. Asocierea la citologie a *citochimiei* permite încadrarea a 80–90% din LA într-o subgrupă morfologică majoră (LAL/LAM/LAM_0).

5. Formele de LAM fără maturație sau cu maturație minimă (și cu prognosticul cel mai nefavorabil!) nu pot fi recunoscute cu cele două metode menționate anterior și necesită teste adiționale.

6. *Ultramicroscopia* și *citochimia ultramicroscoică* pot aduce informații în plus pentru evidențierea unor structuri particulare pentru unele linii celulare (exemple: microgranulațiile azurofile din promielocitele leucemice, moleculele electronodense de feritină din eritroblaști, granulele α și peroxidaza din trombocite).

7. *Imunofenotiparea* prin combinații de anticorpi monoclonali cu specificitate strictă pentru fiecare linie celulară permite precizarea subtipurilor de LAM cu diferențiere minimă, a variantelor de LAL–T, LAL–B, precum și LA bifenotipice și bilineare.

8. Ținta terapeutică a virat de la clinică și citologie la citogenetică moleculară.

9. Tehnicile de *citogenetică* și *genetică moleculară au confirmat* heterogenitatea LA, fapt fundamental pentru înțelegerea biologiei acestor boli.

10. Tehnicile de bandare a cromozomilor au permis delimitarea unor *categorii citogenetice specifice* cu răspunsuri particulare la terapie (favorabile și nefavorabile) în special în LAM și mai puțin în LAL.

11. La pacienții cu LA în remisiune clinică și citologică se pot depista semne de *boală minimă reziduală* la nivel cromozomial sau molecular.

12. În prezent, ne găsim într-o eră nouă, în care s-au descoperit diferențe specifice între celulele leucemice și cele normale.

13. Există perspective pentru descoperirea unor agenți terapeutici, care să corecteze sau să antagonizeze deficitele și să depășească efectele stimulatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. BAIN B. J. – *Leukaemia diagnosis: a guide to FAB clasification.* J.B. Lippincott Company – Philadelphia & Gower Medical Publishing, London, N. York, 1990.
2. BAIN B. J., CATOVSKY D. – *Current concerns in haematology 2: classification of acute leukaemia.* J. Clin. Pathol., 1990, **43**, 882.
3. BENNETT J. M., CATOVSKY D., DANIEL M. T. și colab. – *Proposals for the classification of the acute leukaemias* (FAB coopetarive group). Brit. J. Haemathol., 1976, **33**, 451.
4. BENNETT J. M., CATOVSKY D., DANIEL M. T. și colab. – *a variant forme of acute hypergranular promyelocytic leukaemia (M_3).* Brit. J. Haematol., 1980, **44**, 169.
5. BENNETT J. M., CATOVSKY D., DANIEL M. T. și colab. – *Proposals for the classifiaction of the myelodysplastic syndromes.* Brit. J. Haematol., 1982, **51**, 189.
6. BENNETT J. M., CATOVSKY D., DANIEL M. T. și colab. – *Criteria for the diagnosis of acute megakaryocytic lineage* (M_7): a report of the French-American-Britisch cooperative group. Ann. Intern. Med., 1985, **103**, 460.
7. BENNETT J. M., CATOVSKY D., DANIEL M. T. și colab. – *Proposal for the recognition of minimaly differentiated acute myeloid leukaemia* (AML–MO). Brit. J. Haematol., 1991, **78**, 325.
8. BREITMAN T. R., COLLINS S. J., KEENE B. R. – *terminal differentiation of human promyelocytic leukemia cells in primary culture in response to retinoic acid.* Blood 1981, **57**, 1000.

9. BRITO-BABAPULLE F., CATOVSKY D., GALTON D. A. G. – *Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia.* Brit. J. Haematol., 1987, **66**, 445.

10. BRITO-BABAPULLE F., CATOVSKY D., GALTON D. A. G. – *Myelodyplastic relapse of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia,* Brit. J. Haematol, 1988, **68**, 411.

11. BUCCHERI V., SHETTY V., YOSHIDA N. și colab. – *The role of an antimyeloperoxidase antibody in the diagnosis and clasification of acute leukaemia: a comparison with light and electron microscopy cytochemistry.* Brit. J. Haemathol., 1992, **80**, 62.

12. BUICK R. N., MC CULLOCH E. A. – *The role of stem cells in normal and malignant tissue.* In: Boynton A.L. and Leffert H.L. (eds) Control of animal cell proliferation, Academia Press, Orlando, 1985, p. 25.

13. CASTELLA A., DAVEY A. S., KUREE A. S., NELSON D. A.: *The presence of Burkitt-like cells in non-Burkit's neoplasms.* Cancer, 1982, **50**, 1764.

14. CATOVSKY D., MATUTES E., BUCCERI V. și colab. – *A classification ofacute leukemia for the 1990.* Ann. Hematol., 1991, **62**, 16.

15. CATOVSKY D., MATUTES E. – *The classification of acute leukaemia.* Proc. 5th Intern. Sympos. on therapy of acute Leukaemias, Rome, November, 1991.

16. CHENG G. Y. M. et al. – *T-cell receptor and immunoglobulin gene rearrangements in acute myeloblastic leukaemia.* J. Exp. Med., 1986, **65**, 894.

17. COLIȚĂ A., NICOARĂ S., BUTOIANU E. și colab. – *Leucemia acută promielocitară.* Studiu pe 119 cazuri și trecere în revistă a literaturii. Medicina Internă, 1988, **XL**, 21.

18. COLIȚĂ A., NICOARĂ S., BUTOIANU E. și colab. – *Treatement of acute promyelocytic leukaemia (APL) with all-transretinoic acid (ATR) in the Clinic of Haematology of Bucarest.* 17th ARA Intern. Congress, 3–7 Jun. 1992, Northridge, California, SUA.

19. DEXTER T. M. – *Les facteurs de croissance hématopoiétiques, 1990,* Gardiner – Caldwell Comunications Ltd.

20. EKBLOM M., ELOEN E., VUOPIC P. și colab. – *Acute erythroleukaemia with L_3 morphology and the 14q+ chromosome* Scand. J. Haematol., 1982, **29**, 75.

21. FIALKOW P. J. – *Clonal origin of human tumors.* Biochim. Biophys. Acta, 1976, **456**, 283.

22. FREIREICH E. J. (ed.) – *New approaches to the treatment of leukemia.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990, p.l.

23. FRIEND C. et al. – *High synthesis in murine virus-induced leukemia cells in vitro: stimulation of erythroid differentiation by DMSO,* Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1971, **68**, 378.

24. CALE R. P., BÜCHNER T. – *Acute prognostic factors and treatment strategies.* Leukemia, 1989, **3**, (7), 758.

26. GEARING D. P. et al. – *Molecular cloning and expression of cDNA encoding a murine myeloid leukemia inhibitory factor (LIF).* Embo J. 1987, (6), 3995.

27. GOLOMB H. M., ROWLEY J. D., VARDIMAN J. W. și colab. – *„Microgranualr" acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastructural and cytogenetic entity.* Blood, 1980, **55**, 253.

28. GREAVES M. F., et al. – *Lineage promiscuity in hemopoietic differentiation and leukemia.* Blood 1986 (67), 1.

29. GRIFFIN J. D. et al. – *Induction of proliferatio of purified human myeloid progenitor cells. A rapid assay for granulocytic colony-stimulating factors.* Blood, 1984, (63), 904.

30. HANKER J. S., AMBROSE W. W., JAMES C. J. și colab. – *Facilited light microscopic cytochemical diagnosis of acute myelogenous leukemia.* Cancer Res., 1979, **39**, 1635.

31. HENDERSON E. S., LISTER T. A. – William Dameshek and Frederick Cunz's Leukemia, 5th edition W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1990.

32. HOFFMAN S. J., ROBINSON W. A. – *Use of differentiation – inducing agents in the myelodysplastic syndrome and acute non-lymphocytic leukemia.* Am. J. Hematol., 1988, (28), 124.
33. JANDL J. H. – *Blood: textbook of hemathology.* Little, Brown and Comp. Boston-Toronto, 1987.
34. KLINKEN S. P., ALEXANDER W. S., ADAMS J. M. – *Hemopoietic lineage switch: v-raf oncogene converts Emu-transgenic B cells into macrophage.* Cell. 1988, (53), 857.
35. LANHAM G. et al. – *Simultaneous occurrence of terminal deoxynucleotidyl transferase and myeloperoxidase* in individual leukemic blasts. Blood, 1984 (64), 318.
36. LAWRENCE J. H. et al. – *cis-Retinic acid stimulates the clonal growth of some myeloid leukemia cells in vitro.* Blood, 1987 (69), 302.
37. LÜBBERT M., HERRMAN F., KOEFFLER H. P. – *Expression and regulation of myeloid-specific genes in normal and leukemic myeloid cells.* Blood, 1991, **77**, 909.
38. MC CULLOCH E. A. – *The blast cells of acute myeloblastic leukemia.* In: McCulloch E.A. (ed) Clinics in Hematology, Saunders, London, 1984, p. 503.
39. MC CULLOCH E. A. – *Biological characterirstics of acute myeloblastic leukaemia contribuiting to management strategy.* In: Freireich E.J. (ed) New approaches to the treatment of leukemia, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990, p. 87.
40. MENG-ER H. et al. – *Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia.* Blood, 1988 (27), 567.
41. NORTON J. D. et al. – *Rearrangement of immunoglobulin and T-cell antigen receptor genes, in acute myeloblastic leukemia with lymphoid associated markers.* Leukemia 1987 (1), 757.
42. PRCHAL J. F. et al. – *Polycythemia vera. The in vitro response of normal and abnormal stem cell lines to erythropoietin.* J. Clin. Invest. 1978, (61), 1044.
43. SAIKI R. et al. – *Primer – directed amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase.* Science, 1987 (239), 487.
44. SECOND MIC COOPERATIVE STUDY GROUP: *Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias.* Brit. J. Haematol., 1988, **68**, 487.
45. SMITH L. J. et al. – *Lineage infidelity in acute leukemia.* Blood 1983 (61), 1138.
46. VAN DER SCHOOT C. E., DEAMS G. M., PINKESTER J. și colab. – *Monoclonal antibodies against myeloperoxidase are valuable immunological reagents for the diagnosis of acute myeloid leukaemia.* Brit. J. Haematol., 1990, **74**, 173.
47. VILLEVAL J. L., CRAMER F., LEMOINE A. și colab.: *Phenotype of early erythroblastic leukemias.* Blood, 1986, **68**, 1167.
48. BOS J. L. – *RAS oncogenes in human cancer:* A review. Cancer Res. 1989 (49), 4682.
49. CANAANI E. et al. – *Altered transcription of an oncogene in chronic myeloid leukaemia.* Lancet, 1984 (i), 593.
50. CHANG K. S. et al. – *The localization of the human myeloperoxidase gene is in close proximity to the translocation breakpoint in acute promyelocytic leukemia.* Leukemia, 1987, 1 (5), 458.
51. DE KLEIN A. et al. – *a cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia.* Nature, 1982, 300, 765.
52. FREIREICH E. J. – *The impact of cytogenetics and molecular genetics on diagnosis and treatment, in New approaches to the treatment of leukemia.* Freireich E.J. (ed), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990, p. 173.
53. FRIEND S. H., DRYJA T. P. and WEINBERG R. A. – *Oncogenes and tumor – suppressing genes.* N. Eng. J. Med., 1988 (318) 618.
54. GROFFEN J. et al. – *Philapelphia chromosomal brekpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22.* Cell, 1984 (36), 93.
55. HOLMES R. et al. – *a unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv*(16) (p. 13 q 22). Blood 1985 (65/5), 1071.
56. KNUDSON JR. A. G. – *Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes.* Cancer Res. 1985 (45), 437.

57. KONOPKA J. B. et al. – *Cell lines and clinical insolates derived from Ph[1] pozitive chronic myelogenous leukemia patients alteration.* Proc. Nat. – Acad. Sci. USA. 1985 (82). 1810.
58. LE BEAU M. M. et al. – *Interleukin-4 and interleukin-5 map to human chromosome 5 in a region encoding growth factors and receptors and are delated in myeloid leukemias with a del* (5q). Blood. 1989 73 (3). 647.
59. LIANG J. C. et al. – *The myeloperoxidase gene is translocated from chromosome 17 to 15 in a patient with acute promyelocytic leukemia.* Cancer genet Cytogenet.. 1988 (30). 103.
60. LIU R. et al. – *Mutations of the Kirsten – RAS proto-oncogene in human preleukemia.* Nature. 1987 (330). 186.
61. NICOARĂ S. T.. BUTOIANU E., BROȘTEANU R. – *Specificity of Ph[1] chromosome.* Lancet. 1967, 2. 1312.
62. NICOARĂ S.. ȘTEFĂNESCU D., ROMAN S. și colab. – *Leucemia acută limfoblastică Ph[1] pozitivă cu fenotip hibrid.* Med. Internă (buc.) 1989. 41. 85.
63. NOWELL P. C.. HUNGERFORD D. A. – *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia.* Science. 1960. 132. 1497.
64. ROWLEY J. D. – *A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining (letter).* Nature. 1973. 243. 290.
65. ROWLEY J. D., GOLOMB H. M. and DOUGHERTY C. – *15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia.* Lancet. 1977 (i). 549.
66. ROWLEY J. D., TESTA J. R. – *Chromosome abnormalities in malignant hematologic diseases.* Adr. Cancer Res. 1982. 36. 103.
67. SANDBERG A. A. et al. – *Chromosomes and causation of human cancer and leukemia.* Karyotypic aspects of acute leukemia. Cancer, 1968 (22). 1268.
68. TRUJILLO J. M. et al. – *Hematologic and cytologic characterization of 8/21 translocation in acute granulocytic leukemia.* Blood. 1979. 53 (4). 695.

IMUNOPATOLOGIE

ANTIGENELE DE HISTOCOMPATIBILITATE ÎN IMUNOPATOLOGIE

Doina Drugărin
Disciplina de Fiziologie – Universitatea de Medicină şi Farmacie Timişoara

Complexul major de histocompatibilitate reprezintă un complex de gene plasate pe braţul scrut al cromozomului 6 şi care codifică sinteza unor molecule de suprafaţă cu rol esenţial în homeostazia imunologică prin intervenţia lor în procesul de discriminare al antigenelor „self" de cele „non-self".

Intervenţia probabilă a unui control genetic în histocompatibilitatea dintre a doua ţesuturi a fost incriminată pentru prima dată cu prilejul cercetărilor experimentale şi clinice ale rejetului de grefă cutanată şi a transplantului de ţesut şi organe. Cercetările au fost declanşate de observaţia ca transplantul de ţesut de la o regiune la alta a corpului sau transplantul de organe intre un donor şi acceptor identici din punct de vedere genet.. , este acceptat datorită unei compatibilităţi histologice, în timp ce grefele între indivizi diferiţi genetic sînt rejetate datorită unei incompatibilităţi histologice.

Complexul major de histocompatibilitate este prezent la toate mamiferele. Cel uman, a fost denumit HLA (Human Leucocyte Antigens), pentru că descoperirea existenţei sale este legată de reacţii de aglutinare între leucocitele umane şi anticorpii faţă de antigene „leucocitare", anticorpi specifici depistaţi în serul femeilor multipare sau al pacienţilor politransfuzaţi.

Cercetările efectuate, începînd cu anul 1973, au evidenţiat participarea complexului major de histocompatibilitate nu numai în patogenia rejetului de grefă dar şi în patogenia a numeroase boli, adesea cu substrat autoimun, astfel ca studiul acestuia a devenit imperios necesar.

1. ORGANIZAREA GENETICĂ A SISTEMULUI HLA

Organizarea genetică a complexului major de histocompatibilitate a putut fi determinată prin tehnici de biologie moleculară, dintre care metoda recombinării ADN a fost cea mai utilizată.

Complexul major de histocompatibilitate este codificat de o regiune genetică caracterizată printr-un mare polimorfism. Acest polimorfism constă în existența a numeroase alele, plasate în acelaşi locus de pe cromozom, alele care reprezintă „variante" ale aceleiaşi gene, definită ca un segment din secvența de nucleotide a ADN-ului care codifică sinteza unei proteine. Alelele sînt rezultatul unor procese de duplicații sau mutații la nivelul unei gene. Locusul este definit ca poziția unei gene pe cromozom şi mai multe locusuri învecinate formează o regiune genetică. Regiunea genetică a complexului major de histocompatibilitate este împărțită în 3 subregiuni, fiecare dintre ele cuprinzînd mai multe locusuri. Subregiunile genetice codifică sinteza a 3 tipuri de molecule HLA clasificate în HLA clasa I, II şi III (fig. 1).

Fig. 1 Organizarea genelor sistemului HLA

La nivel de structură ADN, există în cadrul fiecărei gene o organizare pe segmente de ADN numite exoni care codifică sinteza unor fracțiuni proteice din structura moleculelor HLA, exoni care sînt separați între ei prin segmente de ADN numite introni şi care nu codifică sinteza unor proteine.

Exonii din regiunea genetică a complexului major de histocompatibilitate codifică sinteza domeniilor funcționale, antigenice, din structura moleculei HLA dar şi fragmente neantigenice cum ar fi segmente transmembranare şi intracitoplasmatice.

1.1. *Baza genetică a moleculelor HLA clasa I*

Genele care codifică sinteza lanțului α al moleculelor HLA clasa I, sînt plasate în locusurile [A] [B] şi [C] de pe brațul scurt al cromozomului 6. Ele se caracterizează printr-un mare polimorfism, pînă în prezent fiind identificate 25 de alele pentru locusul [A], 32 pentru locusul [B] şi 11 pentru locusul [C] (vezi fig. 1).

1.2. *Baza genetică a moleculelor HLA clasa II*

Genele plasate în această subregiune genetică codifică atît lanțul α cît şi lanțul β din structura moleculelor HLA clasa II. Ele sînt plasate în locusurile [DP], [DQ] şi [DR] şi se caracterizează la rîndul lor printr-un mare polimorfism. Gena care codifică lanțul α este notată cu A, iar gena care codifică lanțul β este notată cu B. Dacă există mai multe gene care codifică un lanț, acestea se desemnează printr-un număr care urmează literei care indică locusul unde este plasată gena (ex. HLA-DR B1, HLA-DR B2).

În locusul [DP] există două gene A1 şi A2 şi un număr de 4 alele pentru lanțul α şi 2 gene A1 şi A2 şi un număr de 4 alele pentru lanțul α şi 2 gene B1 şi B2 şi un număr de 19 alele pentru lanțul β.

În locusul [DQ] există două gene A1 şi A2 cu un număr de 8 alele şi 2 gene B1 şi B2 cu un număr de 13 alele.

În locusul [DR] există o singură genă A1 şi o singură alelă, în timp ce în acelaşi locus există 3 gene B1, B2, B3 cu un număr total de 43 de alele.

1.3. *Baza genetică a moleculelor HLA clasa III*

Această subregiune cuprinde locusuri plasate între locusul HLA-DR şi locusul HLA-B şi conţine gene care nu codifică molecule de suprafaţă ci o serie de proteine funcţionale: locusurile [C2] şi [$C4_B$], [$C4_A$] codifică fracţiunea C2 şi C4 a complementului, locusul [Bf] codifică sinteza enzimei steroid-21-hidroxilaza, iar locusurile ([TNF α]–[TNF β]) codifică sinteza factorului de necroza tunorală.

2. NOMENCLATURA COMPONENTELOR SISTEMULUI HLA

Nomenclatura moleculelor HLA cuprinde o literă care defineşte locusul în care este plasată gena care îi codifică sinteza. De exemplu: HLA-A, -B, -C, -D, urmat de un număr care indică numărul genei din locus, cum ar fi: HLA A11, HLA DR5. În cazul existenţei alelelor se adaugă în faţa numărului genei litera w (workshop). De exemplu: HLA-DRw10, HLA-Bw58.

3. STRUCTURA, DISTRIBUŢIA TISULARĂ ŞI FUNCŢIA MOLECULELOR HLA

Moleculele HLA sînt glicoproteine de suprafaţă, codificate de gene care fac parte din superfamilia genelor imunoglobulinice. De aceea structura acestor molecule prezintă într-o oarecare măsură similitudini cu regiunea constantă din structura imunoglobulinelor, ceea ce înseamnă că în cursul dezvoltării ontogenice ele au avut acelaşi precursor, dar care ulterior a evoluat diferit. Din superfamilia imunoglobulinelor fac parte: lanţurile grele şi lanţurile uşoare ale imunoglobulinelor, lanţurile α, β, γ, δ din structura receptorilor limfocitului T, lanţurile γ, δ, Σ din structura complexului CD3, lanţul α şi β2 – microglobulina din structura moleculei HLA clasa I, lanţurile α şi β din structura moleculei HLA clasa II, lanţul greu al antigenului de citodiferenţiere CD1, CD2, CD4, CD8, CD58, antigenul carcinoembrionar şi receptorii pentru fragmentul Fc al Ig G pentru factorul plachetar de creştere şi pentru factorul 1 stimulator al coloniilor.

3.1.1. *Structura și distribuția tisulară a moleculelor HLA clasa I*

Moleculele HLA clasa I sînt molecule prezente pe suprafața tuturor celulelor nucleate densitatea exprimării lor pe suprafața celulară fiind diferită în funcție de tipul de celulă.

MOLECULE HLA CLASA I

PROPRIETĂȚI	CLASA I
ANTIGENE	HLA-A, -B, -C
DISTRIBUȚIE TISULARĂ	pe toate celulele nucleate
FUNCȚII	prezintă limfocitelor TCD TCD_8 (citotoxic) fragmente de antigen procesate

Molecula HLA clasa I este alcătuită din două lanțuri polipeptidice legate între ele prin legături noncovalente.

Este vorba de un lanț polipeptidic α, numit și greu datorită greutății moleculare de 44 kDa, a cărui sinteză este codificată de genele plasate în subregiunea I a complexului major de histocompatibilitate și anume în locusurile [A], [B] și [C].

Al doilea lanț polipeptidic este numit β2 – microglobulina, are o greutate moleculară de 12kDa (lanț ușor) și este codificat de gene plasate înafara regiunii MHC și anume de gene plasate pe cromozomul 15.

Lanțul greu α, are 3 segmente: extracelular, hidrofil, alcătuit din 90 aminoacizi, transmembranar, hidrofil, alcătuit din 40 aminoacizi și intracitoplasmatic, hidrofil, alcătuit din 30 aminoacizi. Segmentul extracelular este organizat în 3 domenii funcționale: α 1, α 2, α 3, care conțin legături disulfitice (fig. 2).

β2 – microglobulina este localizată strict extracelular și nu conține determinanți antigenici, și împreună cu domeniul α 3 al lanțului greu, prezintă o secvență de aminoacizi destul de constantă și o mare omologie cu regiunea constantă din structura imunoglobulinei.

Domeniul α 3 și β2 – microglobulina conferă stabilitate moleculei HLA, β2 – microglobulina fiind implicată și în transportul lanțului greu al moleculei HLA clasa I din citoplasma la suprafața membranei. În absența β2 – microglobulinei lanțurile grele nu pot fi detectate pe suprafața celulară, cu toate că ele sînt prezente în citoplasmă.

Domeniul α 3 este locul de fixare a moleculei $CD8^+$ de pe suprafața limfocitului T, fixare deosebit de importantă în procesul de restricție genetică HLA clasa I a activării limfocitului T citotoxic.

Studiile referitoare la compararea secvenței de aminoacizi din structura a numeroase molecule HLA clasa I au constatat o omologie structurală de 85% între diverse tipuri, dar și o diferență secvențială grupată mai ales în structura domeniilor funcționale α 1 și α 2, care din acest motiv au fost considerate determinații antigenici alospecifici ai moleculei HLA clasa I.

Studiile de cristalografie efectuate pe molecule HLA-A2, Aw69, B27, umane, au putut evidenția configurația structurală a acestor două domenii extracelulare, deosebit de importante în procesul de fixare și prezentare a antigenului.

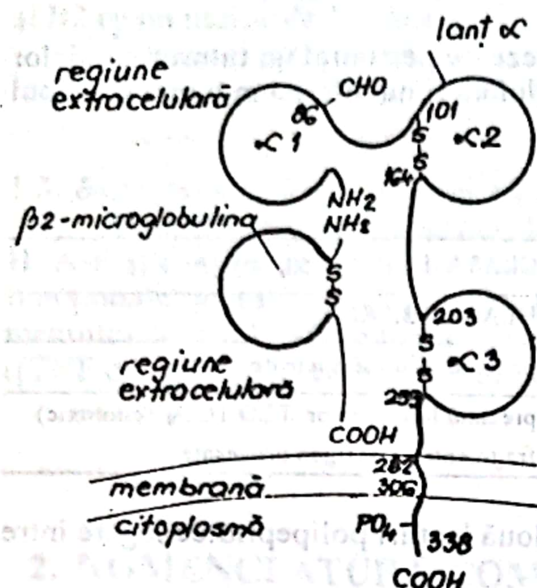


Fig. 2 Structura unei molecule HLA clasa I

Fiecare domeniu α 1 şi respectiv α 2 are o configuraţie alcătuită din 4b plicaturari şi un a helix. În ansamblu cele două domenii a 1 şi a 2 formează o configuraţie de aspectul unui „buzunar" cu o platformă reprezentată de b plicaturari delimitate la periferie de cele două a helixuri. Concavitatea astfel formată numită şi „desetop", are o lungime de 2,5 nm şi o lărgime de 1,0 nm între cele două a helixuri şi funcţionează ca situs de fixare al unui singur peptid antigenic.

Polimorfismul moleculelor HLA clasa I este de fapt strict delimitat de variabilitatea structurală a acestei concavităţi şi care diferă de la o moleculă la alta, ceea ce se reflectă funcţional prin posibilitatea de fixare a numeroase tipuri de antigene cu structură diferită. Domeniul α1 este variabil mai ales în structura a helixului şi are o secvenţă aproximativ constantă în structura β plicaturii, ceea ce sugerează ca domeniul a 1 ar reprezenta locul de fixare al peptidului antigenic.

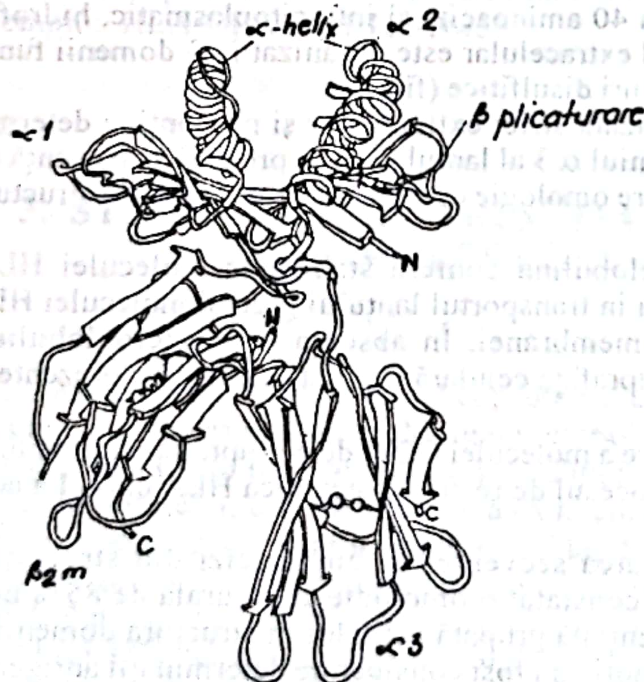


Fig. 3 Structura cristalină a unei molecule HLA clasa I

Domeniul α 2 este variabil în structura β plicaturii şi mai puţin variabil în structura a helixului şi el este probabil implicat în interacţiunea cu receptorul pentru antigen (TCR) al limfocitului T şi probabil şi în mecanismul de selecţie a peptidului antigenic.

Fixarea peptidului antigenic pe molecula HLA ar avea loc în două etape. Prima etapă ar consta în fixarea antigenului la nivelul concavităţii, după care într-o a doua etapă, peptidul antigenic ar fi inconjurat de molecula HLA pentru a-i proteja de o eventuală hidroliză.

Această protejare este cu atît mai necesară, cu cît pentru a putea fi fixat de molecula HLA şi recunoscut de limfocitul T CD8⁺, polipeptidul

antigenic trebuie să aibă o lungime minimă de 8–9 monomeri (după unii autori între 5 şi 15 aminoacizi).

Fixarea peptidului antigenic ar avea un efect asupra întregii molecule HLA clasa I în sensul creşterii stabilităţii structurale a acesteia prin formarea de noi legături între lanţul α şi β2 – microglobulina.

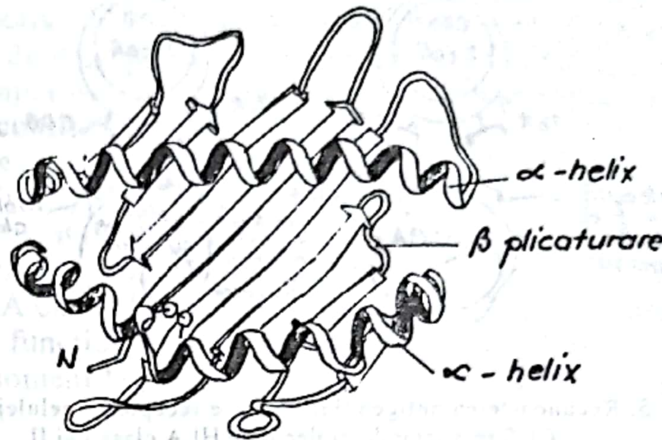


Fig. 4 Sistusul de legare cu antigenul al moleculei HLA clasa I

Determinanţii antigenici specifici numai unei singure molecule HLA, sînt numite antigene HLA private. Determinanţii antigenici comuni mai multor molecule sînt numiţi antigene HLA publice. Antigenele HLA–Bw4 şi –Bw6 sînt cele mai comune antigene HLA publice, pentru că ele se găsesc pe fiecare moleculă HLA codificată de alele plasate în locusul [B].

Antigenele HLA private pot fi organizate în grupe bazate pe o reactivitate încrucişată aparentă (cross-reactivity) între membrii aceluiaşi grup. Aceste grupe se numesc grupe de reactivitate încrucişată şi se notează CREGs (cross-reactivity group).

Grupul B7 –CREGs include de exemplu antigenele HLA–B7, –Bw22, –B27, –B40 şi –Bw42. Baza unei reactivităţi încrucişate o poate constitui şi un antigen HLA public, dar atunci reactivitatea încrucişată se manifestă de obicei între membrii ai mai multor grupe CREGs diferite.

3.1.2. *Funcţia moleculelor HLA clasa I*

Moleculele HLA joacă un rol esenţial în răspunsul imun specific faţă de antigene străine şi aloantigene prin participarea lor la mecanismul de prezentare a antigenului de către celula prezentatoare de antigen limfocitului T şi în cooperarea dintre celulele efectoare ale răspunsului imun celular.

Moleculele HLA contribuie la recunoaşterea selfului de nonself şi prin participarea la crearea în cursul procesului de selecţie timică a unui repertoriu de limfocite T nonreactive faţă de self dar reactive faţă de nonself.

Aceste molecule sînt implicate în patogenia rejetuluide grefă şi în dezvoltarea autoimunităţii.

Limfocitul T citotoxic nu poate recunoaşte antigenul decît dacă aceasta este prelucrat în prealabil de către celula prezentatoare de antigen, în sensul fragmentării „procesare" acestuia înlanţuri polipeptidice de dimensiuni mai mici, care ulterior sînt

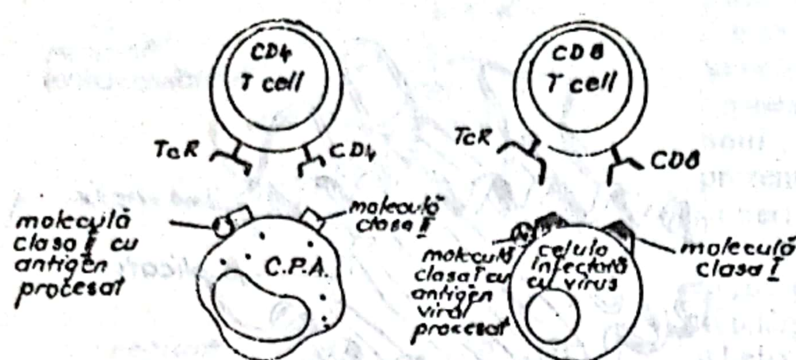


Fig. 5. Recunoaşterea antigenului de către receptorul celulei T CD4 şi CD8 restrictat de moleculele HLA clasa I şi II

„expuse" pe suprafaţa celulară prin legarea acestora la nivelul situsului de fixare a antigenului de pe molecula HLA, fără să existe însă o strictă complementaritate, între situsul de fixare – peptidul antigenic, aşa cum există între paratop şi epitop.

Acest fenomen de recunoaştere a antigenului de către limfocitul T este posibil numai dacă acesta este legat de molecula HLA şi se numeşte restricţie genetică HLA şi sta la baza discriminării selfului de non-self. La acest fenomen participă molecule proteice de citodiferenţiere $CD4^+$ sau $CD8^+$ de pe suprafaţa limfocitului T.

Interacţiunea limfocit T – fragment polipeptidic antigenic – molecula HLA are o mare specificitate încît modificarea unui singur aminoacid din structura moleculei HLA poate afecta recunoaşterea antigenului de către limfocitul T şi activarea sa.

În cazul moleculelor HLA clasa I este vorba de obicei de fragmente polipeptidice antigenice provenite din celule infectate viral sau din celule tumorale. Fragmentul polipeptidic este fixat la nivelul desetopului şi este prezentat limfocitului T purtător de $CD8^+$ şi care este limfocitul T citotoxic. Acesta după recunoaşterea antigenului se va activa şi printr-un mecanism citologic va distruge celula infectată sau tumorală purtătoare de complexe molecula HLA clasa I – fragment polipeptidic antigenic.

3.2.1. *Structura şi distribuţia tisulară a moleculelor HLA clasa II*

Moleculele HLA clasa II sînt distribuite pe suprafaţa celulelor imunocompetente şi în special pe suprafaţa limfocitului B, a celulelor prezentatoare de antigen (macrofage, celule dendritice) şi pe limfocitele T activate. În condiţii anormale pot fi exprimate şi pe limfocitele T în repaus, celule endoteliale, celule tiroidiene, celule infectate viral, care pot deveni celule ţintă a unui proces patologic autoimun.

MOLECULE HLA CLASA II

PROPRIETĂŢI	CLASA II
ANTIGENE	HLA–DR, –DQ, –DP
DISTRIBUŢIE TISULARĂ	pe celulele imunocompetente: – limfocit B – macrofag – limfocit T activat
FUNCŢII	prezintă limfocitelor TCD_4 fragmente de antigen procesate necesare pentru interacţiunea dintre celulele imunocompetente

Molecula HLA clasa II este un heterodimer alcătuit din două lanțuri polipeptidice, α cu greutatea moleculară de 34 kDa și β cu greutatea moleculară de 29 kDa, cu un număr de 229 și respectiv 329 aminoacizi. Cele două lanțuri legate prin legături necovalente sînt codificate de gene plasate în locusurile [DP], [DQ] și [DR] ale complexului major de histocompatibilitate. În fiecare locus exista una sau mai multe gene și numeroase alele care codifică și lanțul a și lanțul b.

Fiecărui lanț i se descriu 3 segmente: extracelular (hidrofil), transmembranar (hidrofob) și intracitoplasmatic (hidrofil).

Segmentul extracelular este grupat în cîte două domenii funcționale care conțin legături disulfitice: α1 și α2 respectiv β1 și β2. (Fig. 6).

Polimorfismul molecular HLA clasa II se reduce la variabilitatea structurală a lanțului β și mai ales al domeniului funcțional β1. Lanțul a are o secvență de aminoacizi aproximativ constantă atît în domeniile α1 și α2, dar mai ales în domeniul α2.

Lanțurile α și β au o structură Ig-like. Domeniile α1 și β1 se pare că formează, la fel ca și în cazul moleculei HLA clasa I, situsul de fixare al lanțului polipeptidic antigenic, situs reprezentat de o concavitate cu o configurație asemănătoare celei de la nivelul moleculei HLA clasa I. În cadrul acesteia, domeniul β1 este răspunzător de polimorfismul moleculei HLA de clasa II și de fixarea posibilă a unei game mari de lanțuri polipeptidice. Se pare că receptorul pentru antigen (TCR) de pe suprafața limfocitului T (CD4⁺) se leagă fie de domeniul α2, fie de domeniul β2.

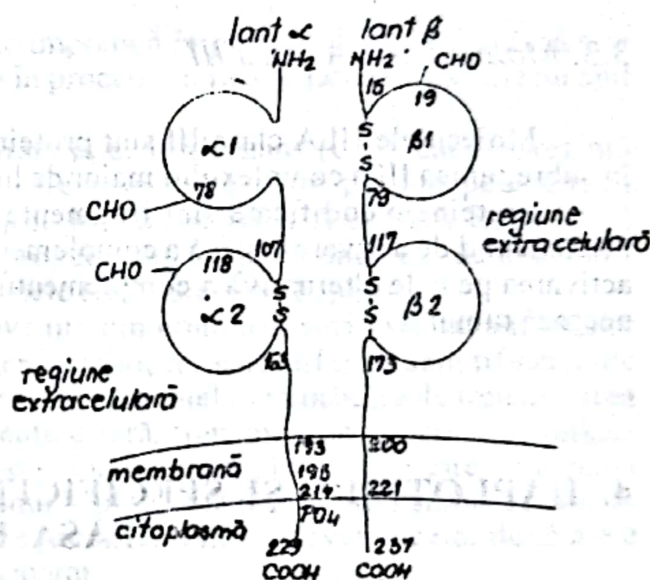


Fig. 6 Structura unei molecule HLA clasa II

În structura moleculei HLA clasa II a mai fost descris un al treilea lanț polipeptidic, numit invariabil, dar localizat intracitoplasmatic și care ar avea rol în transportul moleculei HLA clasa II pe suprafața celulară și posibil și în interacțiunea moleculei HLA clasa II cu fragmentul polipeptidic antigenic.

3.2.2. *Funcția moleculelor HLA clasa II*

Moleculele HLA clasa II funcționează ca molecule prezentatoare de antigen limfocitelor T purtătoare ale moleculei CD4, care sînt limfocitele T helper.

Antigenele care de obicei sînt extracelulare, sînt preluate de celulele prezentatoare de antigen (macrofage, celule dendritice, limfocite B) prelucrate în fragmente peptidice scurte și „expuse" la periferia celulară legate de situsul de fixare ale moleculei HLA clasa II.

Mecanismul prin care fragmentul antigenic este scos din citoplasmă fiind preluat de molecula HLA nu este cunoscut.

Fixarea lanțului polipeptidic antigenic în concavitatea moleculei HLA clasa II se realizează în condițiile unei complementarități structurale între situsul de legare și antigen, dar care nu este absolută așa cum ea se manifestă între epitop și paratop.

Recunoașterea antigenului de către limfocitului T helper ($CD4^+$) este de asemenea restrictată de moleculele HLA clasa II.

Odată recunoscut, antigenul va determina activarea limfocitului T helper, activare care constă în proliferare, producție de limfokine și exprimarea pe suprafața celulară a unor receptori pentru factorii de creștere. Limfokinele vor determina la rîndul lor proliferarea și transformarea limfocitelor B în plasmocite, secretoare de anticorpi (vezi fig. 5).

3.3. *Molecule HLA clasa III*

Moleculele HLA clasa III sînt proteine funcționale codificate de gene plasate în subregiunea III a complexului major de histocompatibilitate.

Proteinele codificate sînt fragmente C2 și C4 ale complementului cu rol în mecanismul de activare clasică a complementului, properdina, factor care participă la activarea pe cale alternativă a complementului, steroid-21-hidroxilaza și factorul de necroză tumorală.

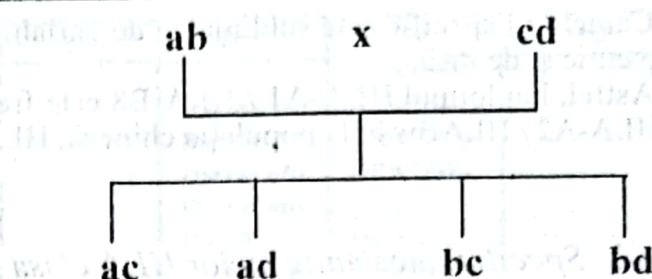
4. HAPLOTIPUL ȘI SPECIFICITATEA MOLECULELOR HLA CLASA I ȘI II

4.1. *Haplotipul*

Haplotipul reprezintă combinația de alele prezente într-un singur locus de pe un cromozom, alele care formează o unitate care se transmite în „bloc" progenitorului.

Pentru că progenitorul moștenește un cromozom de la tata și unul de la mama, el va avea două haplotipuri prin a căror asamblare se va forma genotipul sau baza genetică a unui fenotip care în cazul nostru este molecula HLA.

Transmiterea celor două haplotipuri HLA se face conform legilor mendeliene de segregare, astfel încît pronind de la genotipul $\frac{A}{B}$ al mamei și $\frac{C}{D}$ al tatălui, 25% din progenitori pot fi homozigoți, adică HLA – identici (ex. $\frac{A}{C}$ și $\frac{A}{C}$), 50% din progenitori pot fi doar parțial HLA – identici (ex. $\frac{A}{C}$ și $\frac{A}{D}$), deci heterozigoți și 25% din progenitori pot fi HLA incompatibili. (ex. $\frac{A}{C}$ și $\frac{B}{D}$).



șansele descendenților
25% HLA identic (ab: ab=homozigoți)
50% HLA semiidentic (ac: ad)
25% HLA neidentic (ac: bd)

În ceea ce privește genele complexului major de histocompatibilitate, ele se caracterizează prin exprimare fenotipică codominantă și transmiterea linkată progenitorului.

Această tendință a unor gene plasate în locusuri diferite dar învecinate de a segrega împreună poartă denumirea de transmitere linkată. Această transmitere linkată are șanse diferite în funcție de distanța dintre locusuri, adică două locusuri apropiate vor segrega împreună în procent de 50%, iar dacă sînt foarte apropiate ele vor segrega împreună în procent de 100%. Dacă locusurile nu sînt apropiate, vor segrega independent.

Distanța dintre locusuri este măsurată în centiMorgans (CM), care reprezintă procentul de recombinări (cross-over) care apar între alele plasate pe locusuri învecinate, în timpul meiozei. De exemplu, locusurile HLA-A și HLA-B, schimbă partenerii în timpul meiozei astfel încît progenitorul va putea moșteni de la același părinte alele HLA-A dintr-un haplotip și alele HLA-B din alt haplotip.

Dacă frecvența cu care alelele provenite din două locusuri linkate, sînt găsite împreună pe același cromozom al progenitorului, nu este diferită semnificativ de frecvența dată de segregarea independentă a fiecărei alele se vorbește de transmiterea linkat-echilibrată. Dacă cele două frecvențe diferă, transmiterea se numește linkat-dezechilibrată și ea este măsurată printr-o valoare numită delta, care este deja egală cu diferența dintre frecvența observată a unui haplotip rezultat din transmiterea linkată a unor alele și frecvența așteptată care este produsul dintre frecvența celor două alele în populație, atunci cînd ele se transmit separat.

Valoarea 0 a acestui parametru corespunde unei transmiteri linkat-echilibrată.

De exemplu, molecula HLA-B8 are o frecvență în populația albă americană de 0,09, pe cînd molecula HLA-DR3 are o frecvență de 0,12.

Frecvența așteptată=0,09×0,12=0,0108

În realitate frecvența observată a transmiterii linkate a moleculei HLA-B8 \ HLA-DR3 este 0,0740, deci de 7 ori mai mare

D=0,0740–0,0108=0,0632

Această valoare corespunde unei transmiteri linkat dezechilibrate a alelelor HLA-B8 și HLA-DR3 din locusuri învecinate.

Transmiterea linkat-dezechilibrată este o caracteristică foarte importantă a complexului major de histocompatibilitate și ea a fost observată între locusurile HLA-[B] și HLA-[C] și între locusurile HLA-[B] și HLA-[D].

Mai mult decît atît, transmiterea linkat-dezechilibrată între alele ale complexului major de histocompatibilitate are un caracter specific în sensul existenței cu o frecvență mai mare a unor tipuri de asocieri între moleculele HLA. De exemplu: molecula HLA-A1 apare de obicei linkată cu molecula HLA-B8, HLA-A3 cu HLA-B7, HLA-B8 cu HLA-DRw3, HLA-Cw4 cu HLA-Bw35 etc.

Caracterul specific este subliniat și de variabilitatea acestor asociații în funcție de grup etnic și de rasă.

Astfel, haplotipul HLA-A1 / HLA-B8 este frecvent întîlnit la populația caucaziană, HLA-A2 / HLABw46 la populația chineză, HLA-A29 / HLA-B17 la rasa neagră.

4.2. *Specificitatea antigenelor HLA clasa I*

Specificitatea antigenelor HLA este o noțiunelegată de producția de anticorpi anti-HLA îndreptați împotriva unui anume tip de moleculă HLA, fie clasa I, fie clasa II, purtătoare de determinanți antigenici specifici.

Reacția specifică anticorp anti-HLA – antigen-HLA, va defini o specificitate.

Specificitatea moleculei HLA se concretizează și prin existența unor haplotipuri HLA specifice unui grup etnic sau a unei rase. De exemplu, specificitatea sau tipul de moleculă HLA-A2 este prezentă aproximativ cu aceeași frecvență la toate grupurile etnice investigate, în timp ce specificitățile A1 și A3 sînt prezente în procent de 15,8% și respectiv 12,6% la populația caucaziană europeană, și aceleași specificități lipsesc la japonezi.

Specificitatea A25 are o frecvență de 3% în populația caucaziană și mexicană, dar este absența la populația orientală și neagră.

Amestecarea raselor a avut de asemenea un efect asupra frecvenței anumitor specificității. Astfel, fenotipul HLA la populația de rasă neagră americană (care reprezintă un amestec în procent de 10% pînă la 30% cu populația caucaziană) diferă considerabil față de populația de rasă neagră africană.

Este astfel necesar, ca atunci cînd se interpretează datele culese prin studiul complexului major de histocompatibilitate și a asocierii acestuia cu diverse boli, să se țină seama de existența linkajului dezechilibrat, adeseori specific între anumite tipuri de molecule HLA și de existența unor specificități de molecule HLA cu frecvențe diferite de la un grup etnic la altul sau de la o rasă la alta.

Specificitățile HLA

A	B		C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	Bw51(5)	Cw1	Dw1	DR1	DQw1	DPw1
A2	B7	Bw52(5)	Cw2	Dw2	DR2	DQw2	DPw2
A3	B8	Bw53	Cw3	Dw3	DR3	DQw3	DPw3
A9	B12	Bw54(w22)	Cw4	Dw4	DR4	DQw4	DPw4
A10	B13	Bw53(w22)	Cw5	Dw5	DR5	DQw5(w1)	DPw5
A11	B14	Bw56(w22)	Cw6	Dw6	DRw6	DQw6(w1)	DPw6
Aw19	B15	Bw57(17)	Cw7	Dw7	DR7	DQw7(w3)	
A25(9)	B16	Bw58(17)	Cw8	Dw8	DRw8	DQw8(w3)	
A24(9)	B17	Bw55	Cw9(w3)	Dw9	DR9	DQw9(w3)	
A25(10)	B18	Bw60(40)	Cw10(w3)	Dw10	DRw10		
A28(10)	B21	Bw61(40)	Cw11	Dw11(w7)	DRw11(5)		
A28	Bw22	Bw62(15)		Dw12	DRw12(5)		
A29(w19)	B27	Bw63(15)		Dw13	DRw13(w6)		
A30(w19)	B35	Bw64(14)		Dw14	DRw14(w6)		

A	B		C	D	DR	DQ	DP
A31(w19)	B37	Bw65(14)		Dw15	DRw15(2)		
A32(w19)	B38(16)	Bw67		Dw16	DRw16(/2)		
Aw33(w19)	B39(16)	Bw71(w70)		Dw17(w7)	DRw17(3)		
Aw34(10)	B40	Bw70		Dw18(w6)	DRw18(8)		
Aw36	Bw41	Bw72(w70)		Dw19(w6)			
Aw43	Bw42	Bw73		Dw20	DRw52		
Aw66(10)	B44(12)	Bw75(15)		Dw21	DRw53		
Aw88(28)	B45(12)	Bw76(15)		Dw22			
Aw69(28)	Bw46	Bw77(15)		Dw23			
Aw74(w19)	Bw47			Dw24			
	Bw48	Bw4		Dw25			
	B49(21)	Bw6		Dw26			
	Bw50						
	(21)						

5. ROLUL MOLECULELOR HLA ÎN IMUNOPATOLOGIE

5.1. *HLA și bolile autoimune*

Datele existente, evidențiază ca susceptibilitatea față de anumite boli este genetic legată și de regiunea complexului major de histocompatibilitate de pe brațul scurt al cromozomului 6.

Toate bolile asociate cu o frecvență mai mare a unei specificități, au o serie de caracteristici comune. Ele au de obicei o etiologie și un mecanism fiziopatologic necunoscute, sînt boli cu transmitere ereditară, poligenică, a predispoziției față de boala respectivă, dar a cărei penetrantă fenotipică este polifactorială și nu se supune în totalitate legilor de segregare mendeliană.

Aceste boli, adeseori cu caracter autoimun, se asociază cu anomalii imunologice constînd în infiltrații celulare în țesutul autoanticorpi.

Majoritatea acestor boli sînt asociate cu molecule HLA-D și mai ales cu specificitatea HLA-DR3 pentru bolile cu substrat autoimun, dar și cu molecule HLA clasa I sau non HLA, ca fracțiunile C2 și C4 ale compartimentului.

Asocierea anumitor boli cu molecule HLA specifice, cu implicații pentru diagnostic, prognostic și profilaxie a fost explicația prin mai multe ipoteze:

a) Molecule HLA ca receptori ai agenților etiologici.

În acest caz agentul etiologic poate fi virus, toxina sau altă substanță străină. Astfel HLA-B27 poate fi receptorul pentru virusul incriminat în etiologia spondilitei ankilopoetice. Purtătorul de HLA-B27 este predispus spre această boală dar el nu va dezvolta boala decît prin expunerea la virusul specific.

b) Molecula HLA este specifică și selectivă pentru un anumit peptid antigenic.

Această ipoteză se bazează pe existența unei selectivități limitată la un singur tip de molecule HLA față de un fragment antigenic particular. Molecula HLA-B27 ar reprezenta molecula HLA specifică care selectează și fixează antigenul cauzator al bolii, pe care îl va prezenta limfocitului $TCD8^+$ care astfel activat va determina liza celulelor purtătoare de complex HLA-B27 + antigen.

c) Receptorul pentru antigen al limfocitului T este implicat în predispoziţia genetică faţă de o boală.

Această ipoteză se referă la posibilitatea existenţei unor clone specifice de limfocite T care recunosc şi se activează numai în prezenţa antigenului cauzator al bolii. Această selecţie a clonelor de limfocite T este însă restrictată de molecule HLA. Astfel, numai purtătorii de molecule HLA-B27 vor avea şi clona de limfocite T capabilă să recunoască complexul HLA-B27 + antigen.

d) Existenţa unei asemănări structurale între agentul etiologic şi molecula HLA specifică.

Această asemănare structurală ar determina fie recunoaşterea antigenului cauzator al bolii ca self, încît împotriva lui nu va fi iniţiat nici un răspuns imun şi antigenul va putea declanşa boala, fie recunoaşterea antigenului ca nonself, cu declanşarea unui răspuns imun îndreptat împotriva antigenului pe de-o parte şi împotriva celulelor purtătoare de molecule HLA cu o structură similară cu cea a antigenului, pe de altă parte.

Astfel poate fi explicată asocierea frecventă a sindromului Reiter cu molecula HLA-B27. Sindromul Reiter apare ca o complicaţie a unei dizenterii cu Shigella flexneri. Se pare ca aceasta secretă o proteină antigenică care are o omologie structurală cu molecula HLA-B27 la nivelul unei secvente de 5 aminoacizi. Răspunsul imunologic al organismului va fi îndreptat atît asupra agentului etiologic al dizenteriei cît şi asupra celulelor purtătoare de molecule HLA-B27.

e) Expresia aberantă a moleculelor HLA clasa II.

Moleculele de suprafaţă celulară se găsesc într-un continuu turnover de degradare şi de resinteză. Prin degradarea acestora se pot pune în libertate antigene potenţiale, care însă nu determină declanşarea unui răspuns imun pentru ca în mod normal nu există pe suprafaţa celulei respective molecule HLA, îndeosebi clasa II, care să le prezinte limfocitului T.

Dacă în condiţii patologice, celula va exprima pesuprafaţa sa molecule HLA clasa II atunci aceste fragmente polipeptidice antigenice devenite nonself pot fi prezentate limfocitului T CD4 şi se declanşează răspunsul imun împotriva celulei purtătoare a complexului HLA clasa II + antigen. Este cazul asocierii moleculelor HLA-DR3 cu producţia de anticorpi îndreptaţi împotriva receptorului pentru TSH de pe suprafaţa celulelor tiroidiene şi declanşarea unei boli autoimune şi anume a bolii Graves.

În unele cazuri, aceste boli pot fi asociate nu numai cu o singură moleculă HLA specifică dar şi cu mai multe specificităţi de molecule HLA datorită existenţei linkajului dezechilibrat. De exemplu diabetul zaharat juvenil este asociat cu haplotipurile HLA-DR3, DR4 sau HLA-DR3/DR4, iar artrita reumatoidă juvenilă cu haplotipurile HLA-DR4, Dw4, Dw14 sau Dw4/Dw14.

Asocierea unei boli cu o moleculă HLA specifică poate fi apreciată prin doi parametrii:

A) Risc relativ (RR) care reprezintă şansa unui individ purtător al unei molecule HLA specifice de a dezvolta boala asociată molecului HLA respective faţă de un individ care nu poseda molecula HLA specifică.

$$RP = \frac{p^{+} \times c^{-}}{p^{-} \times c^{+}}$$

p^{+}=numai de bolnavi purtători ai moleculei HLA specifice
c^{-}=numai de indivizi sănătoşi care nu sînt purtători ai moleculei HLA specifice

p^-=numai de bolnavi care nu sînt purtători ai moleculei HLA specifice
c^+=numai de indivizi sănătoşi, purtători ai moleculei HLA specifice

B) Risc absolut (RA) care reprezintă şansa unui individ ce este purtător al unui tip de moleculă HLA de a dezvolta boala asociată moleculei HLA specifice.

$$Ra=\frac{p^+}{c^+}$$

p=prevalenţa bolii, în general, în populaţie.

90% din populaţia caucaziană din S.U.A. cu spondilita ankilopoetică, poseda aceeaşi specificitate de moleculă HLA. Prevalenţa bolii este în general de 0,4%

$$RR=\frac{90\times 91}{10\times 9}=91$$

Deci, un purtător de HLA-B27 are un risc relativ de a dezvolta spondilita ankilopoetică de 91 de ori mai mare decît indivizii care nu sînt purtători de molecule HLA-B27.

$$RA=\frac{90}{9}\times 0,004=0,04$$

Deci, din 100 de purtători de molecule HLA-B27 numai 4 au un risc absolut de a face spondilita ankipoloetică.

Două dintre cele mai frecvente boli asociate de moleculele HLA sînt:

a) Artrita reumatoidă

Este asociată cu HLA-DR4 (specificităţile Dw4, Dw10, Dw13, Dw14 şi Dw15) şi cu HLA-DR1.

În ambele cazuri s-a constatat existenţa unei secvenţe identice de aminoacizi între reziduurile 67 şi 78, atît în structura domeniului funcţional B1 al moleculei HLA-DR4 cît şi a moleculei HLA-DR1, sugerînd ca această secvenţă de aminoacizi ar reprezenta epitopul antigenic al moleculei şi mai mult decît atît ar fi răspunzătoare de predispoziţia faţă de boală.

b) Diabetul zaharat insulino-dependent

Este asociat cu haplotipurile HLA-DR3, HLA-DR4 şi HLA-DR3 / HLA-DR4.

Molecula HLA-DR4 se transmite linkat dezechilibrat cu HLA-DQw3 iar molecula HLA-DR3 cu HLA-Dqw2, deci majoritatea heterozigoţilor HLA-DR3 / HLA-DR4 prezintă şi haplotipul HLA-DQw3 / HLA-DQ2.

Există o strînsă corelaţie între dezvoltarea diabetului zaharat insulino-dependent şi prezenţa unui aminoacid particular în poziţia 57 a lanţului b din structura unor molecule HLA-Dq.

Astfel, molecula HLA-DQw8 are în această poziţie alanina, în timp ce molecula HLA-DQw7 are în aceeaşi poziţie acid aspartic.

Alelele care codifică alanina, valina sau serina în această poziţie a lanţului b din structura moleculelor HLA-DQ sînt frecvent întîlnite la pacienţii cu diabet zaharat insulino-dependent, în timp ce prezenţa acidului aspartic în această poziţie sau prezenţa moleculei HLA-DR2 asigura o „protecţie relativă" faţă de această boală.

5.2. *Moleculele HLA şi rejetul de grefă*

Răspunsul imun îndreptat împotriva ţesutului sau organului străin transplantat, este de fapt un răspuns direcţionat împotriva unor antigene de la nivelul grefei, anti-

gene codificate de genele complexului major de histocompatibilitate şi care au fost recunoscute ca nonself de către sistemul imunitar al organismului gazdă.

O grefă poate fi acceptată sau respinsă cu o anumită intensitate în funcţie de intervenţia mai multor factori: gradul de incompatibilitate histologică –HLA, existentă în antecedente a unei grefe anterioare de acelaşi tip, care ulterior a fost respinsă şi de reactivitatea sistemului imun al organismului gazdă faţă de nonself.

De aici se poate trage concluzia că o grefă nu va fi respinsă dacă se vor asigura cel puţin două condiţii: o perfectăhistocompatibilitate HLA donor-acceptor, care poate fi asigurată prin identificarea prin metode serologice şi citologice a tuturor haplotipurilor HLA ale donorului şi ale acceptorului, înaintea efectuării transplantului şi o a doua condiţie ar fi deprimarea imunităţii organismului gazdă, după efectuarea transplantului prin medicaţie, pentru a prelungi supravieţuirea alogrefei.

Rejectul de grefă este un fenomen care respectă două criterii de bază ale răspunsului imun: specificitate şi memorie.

Reacţia specifică împotriva unei grefe apare după o perioadă de latenţă a cărei durată depinde de factorii mai sus menţionaţi (reject acut sau cronic) şi îmbracă aspectul unui răspuns imun primar.

Răspunsul imun faţă de o a doua grefă va fi însă mult mai rapid şi mult mai riguros, adică un răspuns imun secundar care presupune intervenţia unor celule cu memorie.

Mecanismele prin care organismul gazdă luptă împotriva grefei incompatibile histologic sînt multiple. În primul rînd este vorba de citotoxicitatea specifică mediată celular de limfocitul $TCD8^+$, apoi de citotoxicitatea nespecifică, citotoxicitatea celulară anticorp-dependentă şi liza celulară mediată de complement.

Rejetul de grefă este limitat de limfocitul T citotoxic care degradează celulele grefei purtătoare de molecule HLA clasa I nonself. El eliberează citokine care vor determina activarea şi proliferarea de noi limfocite T şi B, recrutarea de celule mononucleare şi neutrofile şi creşterea expresivităţii moleculelor HLA clasa I pe suprafaţa celulelor grefei astfel încît celulele HLA clasa I negative devin celule HLA clasa I pozitive sau celulele HLA clasa I slab pozitive devin celule HLA clasa I intens pozitive.

Citokinele care determină această creştere a expresivităţii moleculelor HLA clasa I pe suprafaţa celulelor grefei şi care astfel amplifică acţiunea citolitică a limfocitului T asupra grefei, sînt: interferonul α, β şi γ, IL-4, GM-CSF, TNFα şi TNFβ EGF (epidermal growth factor), TGFα şi TGFβ (transforming growth factors).

Deşi mai puţin important, răspunsul umoral împotiva grefei este amplificat de creşterea expresivităţii moleculelor HLA clasa II de pe suprafaţa celulelor grefei cu activarea intensă a limfocitelor B şi transformarea lor în plasmocite secretoare de anticorpi anti HLA clasa II nonself, cu producerea unei reacţii antigrefa de tip hipersensibilitate întîrziată.

Principalul mecanism morfopatologic al rejetului de grefă este inflamaţia care va evolua ulterior, progresiv, spre necroza ţesutului transplantat.

Primele modificări sînt dilataţia vasculară, creşterea permeabilităţii şi sîngerarea, urmată de infiltraţia rapidă de celule răspunzătoare de producerea necrozei tisulare.

În rejetul acut de grefă, toate aceste procese se desfăşoară mai rapid şi se însoţesc de manifestări clinice generale (febră, anorexie, mialgii), în timp ce în rejetul cronic de grefă procesele se desfăşoară lent, în timp (săptămîni sau luni de zile).

Complexul major de histocompatibilitate nu este singurul determinant al rejetului de grefă. El are rol major dar mai există o serie de factori mai puțin caracterizați care au fost incluși în noțiunea de antigene ale complexului minor de histocompatibilitate. Antigenele sistemului minor de histocompatibilitate sînt codificate de gene plasate în afara regiunii HLA dar ele au o proprietate comună și anume, sînt recunoscute doar de limfocitele T și nu și de anticorpi, iar recunoașterea de către limfocitul T este HLA-restrictată.

Transplantul de țesut (piele) de la o regiune la alta – autogrefa – și transplantul între indivizi identici din punct de vedere genetic – izogrefa – nu este respins, în timp ce transplantul între doi indivizi din aceeași specie dar diferiți genetic – alogrefa – cît și transplantul între indivizi aparținînd unor specii diferite – xenogrefa – este de obicei rejetat.

Există o singură excepție, aceea a absenței rejetului de grefă care teoretic ar trebui să apară între organismul matern și produsul de concepție care este o semialogrefă. Absența avortului, a nașterilor premature sau a leziunilor la nivelul produsului de concepție, bazate pe o relativă incompatibilitate histologică între organismul mamei și cel al embrionului, respectiv a fătului și dovedită prin prezența în serul primarelor, în procent de 25%, a anticorpilor anti-HLA, (de obicei Ig G care pot trece prin bariera feto-placentară), este explicată prin activarea unor gene care codifică producția de anticorpi antiidiotip (anticorpi anti-anticorpi anti-HLA) și anticorpi anti-receptor limfocitar T, precum și prin proliferarea clonelor de limfocite T supresoare, alături de activarea genelor răspunzătoare de aloreactivitate.

5.3. *Reacția grefei împotriva organismului gazdă*

Este o situație particulară a unui transplant de măduvă osoasă hematogenă unui individ cu leucemie sau discrazii sanguine, a cărui măduvă osoasă a fost în prealabil distrusă prin iradiere sau chimioterapie.

În aceste condiții, celulele imunocomponente care se dezvoltă în grefa de măduvă osoasă și a căror producție a fost restrictată de moleculele HLA ale donatorului, sînt puse în situația de a recunoaște ca non-self moleculele sistemului major și minor de histocompatibilitate ale organismului gazdă, declanșînd astfel împotriva acestora o reacție imună mediată celular și care poartă denumirea de reacția grefei împotriva organismului gazdă (graft-versus-host-reaction). Astfel, celulele T din grefă sînt activate și vor produce leziuni celulelor gazdă purtătoare de molecule ale complexului major și minor de histocompatibilitate, leziuni prin care sînt de obicei afectate pielea, ficatul și intestinul.

5.4. *Moleculele HLA și tumorogeneza*

Moleculele HLA clasa I sînt molecule cu rol major în reacția de apărare a organismului împotriva celulelor tumorale.

Orice modificare cantitativă sau calitativă a moleculei HLA clasa I poate modifica recunoașterea celulei tumorale și activarea limfocitelor T citotoxice și NK.

Procesul de tumorogeneză este asociat cu o scădere a expresivității moleculelor clasa I de pe suprafața celulelor tumorale, neexistînd astfel posibilitatea prezentării antigenului tumoral limfocitului T CD8⁺. Ca urmare celulele tumorale vor scăpa de controlul sistemului imunitar al organismului gazda, proliferînd și distrugîndu-l în cele din urmă.

Mai mult decît atît, o expresivitate redusă sau absentă a moleculelor HLA clasa I de pe suprafața celulelor tumorale este asociată cu un grad redus de diferențiere tisulară a țesutului canceros, cu o tendință crescută de metastazare și cu un prognostic mai sever.

Mecanismele care stau la baza scăderii expresivității moleculelor HLA clasa I de pe suprafața celulelor tumorale nu sînt încă complet elucidate. Se presupune astfel, intervenția unor gene oncogene care prin produșii codificați ar împiedica procesul de transcripție sau de translație a genelor HLA clasa I.

Un alt mecanism ar fi blocarea sintezei de ARN necesar producției de β2 – microglobulina care se știe este lanțul polipeptidic ușor al moleculei HLA clasa I implicat întransportul lanțului pe suprafața celulară.

Alterarea expresivității moleculelor HLA clasa I este selectivă pentru anumite specificități, interesînd numai anumite alele. Astfel, există posibilitatea ca prezența peptidului oncogen în mediul extracelular să nu determine expresivitatea extracelulară a moleculelor HLA clasa I pentru că nu este posibilă sinteza acelor specificități HLA clasa I, care ar fi singurele purtătoare a situsului de fixare antigenică complementar și astfel peptidul oncogen să poată fi recunoscut de celulele imunocompetente.

Dacă scăderea expresivității moleculelor HLA clasa I de pe suprafața celulelor tumorale este o regulă generală, creșterea expresivității moleculelor HLA clasa II are un caracter mai limitat, specific pentru anumite varietăți histologice de cancer (colon, gastric și melanon). Acest fenomen este întotdeauna asociat unui prognostic mai bun.

Creșterea expresivității moleculelor HLA clasa II și îndeosebi a moleculelor HLA-DR de pe suprafața celulei canceroase, corespunde unui infiltrat masiv de limfocite T citotoxice și unui focar inflamator local. Factorii care determină această creștere a expresivității moleculei HLA-DR, nu sînt cunoscuți. Se presupune intervenția interferonului secretat de limfocitele T activate sau intervenția unor factori legați de transformarea malignă a celulei, sau secundari infecției virale adeseori implicate în tumorogeneză.

	% HLA clasa I – negative	% HLA-DR – pozitive
Melanoame	10	25
Carcinom gastric	10	53
Carcinom laringian	20	12
Carcinom pulmonar	32	15
Carcinom colorectal	14	36
Carcinomul pielii	50	0
Carcinom mamar	27	30

5.5. *Defecte congenitale ale producției de molecule HLA. Sindromul limfocitelor „nude"*

Este o afecțiune congenitală rară, caracterizată printr-un deficit cantitativ de molecule HLA clasa I sau clasa II exprimate pe suprafața lmfocitelor T și B, deși ARNm necesar sintezei acestor molecule este prezent în citoplasma limfocitelor.

Limfocitele T și B sînt normale din punct de vedere numeric, dar limfocitele B se găsesc în stadii imature de dezvoltare, ele fiind incapabile de a se transforma în plasmocite, astfel încît în serul acestor bolnavi vor exista concentrații scăzute ale anticorpilor.

Vor fi alterate în anumite grade, atît răspunsul imun celular cît și cel umoral, alterare care poate fi minimă, nesemnificativă sau foarte mare, îmbrăcînd aspectul unei imunodeficiențe severe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. BAUR M.P. & DANILOVS J.A. (1800) Populational analysis of HLA-A, B, C, DR and other genetic markers. In P.I. Terasaka ed., *Histocompatibility Testing 1980*, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, pp. 955-963.
2. BJORKMAN P.J., SAPER M.A., SEMRAOUI B., BENNET W.S., STROMINGER J.L. & WILEY D.C. (1987) Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*, 329:506-512.
3. BODMER W.F., & BODMER J.G. (1978) Evolution and function of the MHC system. *Br. Med Bull.*, 34:309-316.
4. CAROLL M.C., KATZMAN P., ALICOT E.M., KOLLER B.H., GERAGHTY D.E., ORR H.T., STROMINGER J.L. & SPIES T. (1987) Linkage map of the human major histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 84:8535-8539.
5. CLEMENT L.T., PLAEGER-MARSHALL S., HAAS A., SAXON A. & MARTIN A.M. (1988) Bare lymphocyte syndrome. Consequence of absent class II major histocompatibility antigen expression for B Lymphocyte differentiation and function. *J. Clin. Invest.*, 81:669-675.
6. DEGROOT A.S., JOHNSON A.H., W.L., QUAKYI I.A., RILEY E.M., MENNON BANKS S.M., BERZOVSKY J.A. & GOOD M.F. (1989) Human T Cell recognition of polymorphic epitopes from malaria circumsporozite protein. *J. Immunol.*, 142:4000-4005.
7. DUPONT B., (1989) Nomenclature for factors of the HLA system, 1987. *Hum. Immunol.* 26:3-14.
8. GREGERSEN P.K., SILVER J. & WHINCHESTER R.J. (1988) Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis and human leukocyte antigen class II polymorphism. The role of shared conformational determinants. *Am. J Med.*, 85 (6A): 17-19.
9. HIRAYAMA K., MATSUSHITA S., KIKUCHI I., IUCHI M., OHTA N. & SASAZUKI T. (1987) HLA-DQ is epistatic to HLA-DR in controlling the inmune response to schistosomal antigen in humans. *Nature*, 327:426-430.
10. JOYSEY V.C. & WOLF E. (1987) HLA-A, -B and -C antigens, their serology and cross-reaction. *Br. Med Bull.*, 34:217-222.

11. KLEIN J. (1986) *Natural history of the Major Histocompatibility Complex*, John Wiley L Sons, Inc., New York.
12. MEDAWAR P.B. (1975) The immunology of transplantation. *Harvey Lect.*, 52:144–176.
13. SOLLID L.M., MARKUSSEN G., GJERDE H., VARTDAL F. & THORSBY E. (1989) Evidence for a primary association of celiac disease to particular HLA-DQ α/β heterodimer. *J. Exp. Med.*, 169:345–350.
14. SPIES T., BLANK G., BRESNAHAN M., SANDS J. & STROMINGER J.L. (1989) A new cluster of genes within the human major histocompatibility complex. *Science*, 234:214–217.
15. THOMSON G., ROBINSON W.P., KUHNER M.K., JOE S., MACDONALD M.J., GOTTSCHALL J.L., BARBAROSA J., RICH S.S., BERTRAMS J., BAUR M.P., PARTANEN J., TAIT B.D., SCHOBER E., MAYR W.R., LUDVIGSSON J., LINDBLOM B., FARID N.D., THOMPSON C. & DESCHAMPS I. (1988) Genetic heterogenity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of caucasian with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Hum. Genet.*, 43:799–816.
16. TIWARY J.L. & TERASAKI P.I. (1985) *HLA and Disease Associations*, Springer-Verlag, New York.
17. TOURAINE J.L., RAUDRANT D., ROYO C., REBAUD A., RONCARLO M.G., SOUILLET G., PHILLIPE N., TOURAINE F. & BETUEL H. (1989) In-utero transplantation of stem cells in bare lymphocyte syndrome. *Lancet*, i:1382.
18. WILLIAMS A.F. & BARCLAY A.N. (1988) The immunoglobulin superfamily-domains for cell surface recognition. *Ann. Rev. Immunol.*, 6:381–405.

CUPRINS

ISBN 973-9133-60-6

Bun de tipar: 28.6.1993
Apărut 1993
Coli tipar: 36

Culegere şi paginare computerizate

Tiparul executat la
S.C. „HELICON" BANAT S.A
1900 Timişoara, Calea Aradului 1

sub comanda nr. 312



EDITURA
HELICON
TIMIŞOARA

ISBN 973-9133-60-6

Progresele necontenite ale medicinei se reflectă în toate domeniile sale de manifestare. Medicina internă, prin complexitatea sa este supusă unei permanente transformări, în special, în privinţa mijloacelor sale de investigaţie şi a celor terapeutice. Mecanismele patogenice ale bolii sînt şi ele într-o elucidare continuă.

Informarea permanentă asupra ultimelor realizări din domeniul medicinei, în condiţiile unei adevărate avalanşe informaţionale impune medicului practician un efort susţinut. Informarea promptă se poate realiza printr-un material bibliografic vast şi de actualitate.

Lucrarea a fost elaborată de un larg colectiv de specialişti din întreaga ţară şi se înscrie pe linia preocupărilor Clinicii de Nefrologie de la Universitatea de Medicină şi Farmacie din Timişoara de a pune la dispoziţia colegilor din practica medicinei interne noţiunile şi noutăţile în domeniu, indiferent dacă este vorba de medicul specialist sau de studentul în medicină care vrea să-şi întregească informaţiile.

Lei 950